Segunda edición

# Histología y biología celular

TERESA FORTOUL



Capítulo 4

# La célula: su estructura y función

Vianey Rodríguez Lara • Luis F. Montaño Estrada
Teresa I. Fortoul van der Goes

## Introducción

### Acontecimientos importantes. Teoría celular

Todos los seres vivos están constituidos por miles de células de diversos tipos, que en organismos multicelulares como los seres humanos, conforman sus tejidos, órganos y sistemas. Debido a su tamaño tan pequeño, las células sólo pueden verse mediante un microscopio.

Las primeras observaciones que llevaron a escribir la historia del descubrimiento de las células se ubican en 1665 con Robert Hooke, un microscopista inglés, quien utilizó por primera vez el término de "célula" del latín "*cellulae*" (cuyo significado es "habitaciones pequeñas"), al describir la apariencia del corcho bajo el microscopio. Ahora se sabe que los espacios que Hooke observó correspondían a las paredes celulares vacías del tejido vegetal muerto. Mientras tanto, el holandés Anton van Leeuwenhoek, un vendedor de botones y ropa que en su tiempo libre construía lentes de gran calidad, fue el primero en observar células vivas, al colocar una gota de agua estancada bajo el microscopio, los seres unicelulares que observó los llamó "animalículos". También observó diferentes tipos de bacterias presentes en el agua resultante de remojar pimienta en el material raspado de sus dientes. Durante 50 años Leeuwenhoek mandó cartas a la *Royal Society of London*, la primera y más importante sociedad científica de´Londres, para anunciar sus hallazgos, sin embargo, debido a las descripciones de sus observaciones y de sus hábitos, las cartas se tomaron con tal escepticismo que enviaron a Hooke para confirmar dichos descubrimientos. Leeuwenhoek se convirtió entonces en una celebridad cuando Hooke confirmó los hallazgos del holandés a la *Royal Society of London*. En 1838, el botánico alemán Mattias Schleiden, realizó algunas observaciones en las cuales concluyó que los tejidos vegetales estaban formados por células y que el embrión de una planta proviene de una sola célula. Un año más tarde, su colega, el zoólogo alemán Theodor Schwann, observó que las células de las plantas y los animales poseen una estructura similar, con lo cual se formuló la **"teoría celular"** y sus postulados: 1) todos los seres vivos están conformados por una o más células; 2) las células son la unidad estructural de los seres vivos. En 1855 el fisiólogo alemán Rudolf Virchow, agregó un postulado más a la teoría: 3) las células se originan por la división de una preexistente.

Desde el origen de la teoría celular hasta nuestros días se ha generado una gran cantidad de información acerca de las células, su estructura y funcionamiento, lo cual ha sido impulsado a la par del desarrollo de nuevas técnicas de microscopía y de biología molecular que nos permiten explorar nuevos horizontes dentro de la Biología celular.

## Estructura y organización de las células

La célula es la unidad estructural y funcional básica de todos los organismos. Tiene la capacidad de obtener y utilizar energía, comunicarse con otras células, reaccionar ante estímulos, crecer, reproducirse, morir y autorregularse. Lleva a cabo funciones específicas que se identifican con componentes estructurales y dominios determinados en ella. Las células que son similares entre sí o que se relacionan de modo funcional o estructural se agrupan para formar tejidos.

A fin de estudiar a la célula, la célula puede dividirse en dos compartimientos principales: el **citoplasma** y el **núcleo**. Ambos tienen funciones distintas, pero actúan en conjunto para mantener la viabilidad celular. El núcleo contiene la mayor parte del material genético así como las enzimas para su duplicación y transcripción. Por otro lado, el citoplasma contiene a los organelos y las inclusiones inmersos en un gel llamado matriz citoplásmica, la cual es rica en iones como el $Na^+$, $K^+$, $Ca^+$ y moléculas orgánicas como metabolitos, carbohidratos, lípidos, pro-

teínas y ácido ribonucleico (RNA). La concentración de estos elementos es controlada por las células con base en sus actividades metabólicas.

Los organelos celulares se pueden clasificar, con fines didácticos, en: *a*) membranosos (con membranas que separan el medio interno del organelo del citoplasma circundante) y *b*) no membranosos (que no están rodeados por membrana). Los membranosos incluyen a la membrana plasmática, los retículos endoplásmicos rugoso y liso, el aparato de Golgi, los endosomas, los lisosomas, las vesículas de transporte, las mitocondrias y los peroxisomas. Los no membranosos son el nucleolo, el citoesqueleto, los centriolos, los ribosomas, los polirribosomas y los proteosomas (figura 4-1).

## Organelos. Estructura y función

### Organelos membranosos

#### Membrana plasmática

La **membrana plasmática** o plasmalema es una estructura muy dinámica que delimita a las células del medio que las rodea. Su espesor es tan pequeño (8 a 10 nm), que no puede ser apreciada mediante microscopía fotónica, de manera que por esta vía sólo se aprecia el límite de las células pero no a la membrana plasmática. Sin embargo, la microscopía electrónica de transmisión permite percatarse de la estructura del plasmalema. El tetróxido de osmio que se emplea durante el procesamiento de los tejidos

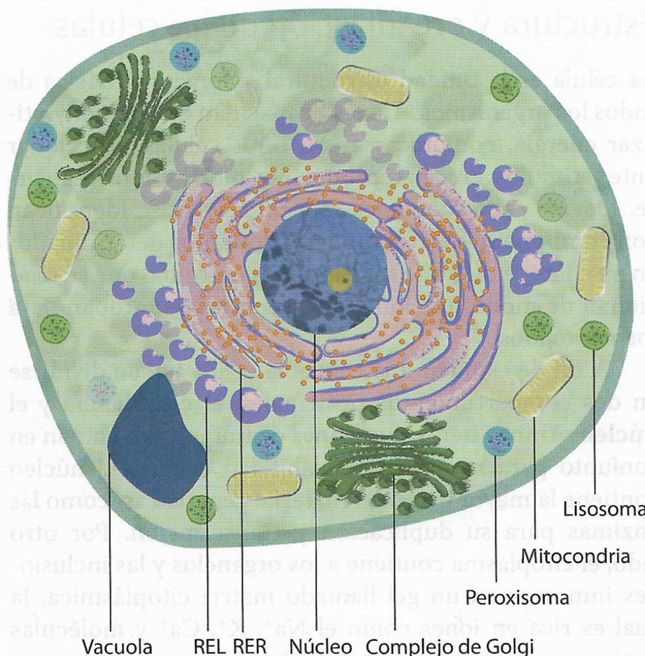



**Figura 4-1. Estrucura de la célula eucarionte.** El esquema muestra los componentes y la estructura de las células animales.

para observarlos mediante un microscopio electrónico de transmisión, reacciona con los fosfolípidos de las membranas celulares, por lo que es posible distinguirlas como una estructura electrondensa que delimita a la célula y a los organelos membranosos. El desarrollo de la microscopía electrónica de transmisión permitió que Robertson, en el decenio de 1950-1959, descubriera que la membrana se forma por dos láminas electrondensas separadas por una electronlúcida a lo que llamó **unidad de membrana**. Robertson observó que todas las membranas ya sea plasmáticas o de los organelos de células animales y vegetales, presentaban la misma ultraestructura, con estas observaciones se inició un gran debate sobre la estructura y la función de las membranas.

Como ya se mencionó, la membrana plasmática es una estructura dinámica y cumple con una gran variedad de **funciones** vitales para las células, por ejemplo:

*a*) Es una estructura que **demilita**, **contiene** y **protege** a las células.

*b*) Las membranas en general, **forman compartimientos** dentro de la célula para delimitar y organizar funciones a lo que se llama compartamentalización.

*c*) Es una **barrera con permeabilidad selectiva**, ya que evita el intercambio inespecífico de iones entre la célula y su entorno. Favorece un equilibrio iónico que permite a la célula vivir y realizar diversas funciones. Determina la composición diferencial entre el citosol y el medio extracelular.

*d*) A través de ella se lleva a cabo el **transporte de solutos**, ya que tienen toda la maquinaria proteica en forma de bombas, canales, poros y vesículas, para permitir el paso de sustancias al interior y al exterior de la célula.

*e*) Es un medio de **comunicación**, ya que la membrana plasmática posee receptores que al reconocer ligandos específicos desencadena la activación de cascadas de señalización que le permiten a las células responder ante un estímulo.

*f*) Permite la **interacción celular** mediante las uniones célula-célula que mantiene a través de proteínas como ocludinas, conexinas y cadherinas entre otras.

*g*) Permite la **localización de ciertas proteínas** importantes en sitios específicos, ya que mediante la formación de balsas lipídicas localiza receptores en el dominio apical de las células, de proteínas de unión en el dominio lateral y bombas y canales en el basal y apical.

#### Composición y estructura

Todas las membranas biológicas están constituidas por proteínas y lípidos. Los lípidos se encuentran formando una bicapa lipídica que determina la estructura básica de las membranas y las proteínas que se encuentran insertas (embebidas) en la bicapa, son las responsables de la mayoría de las funciones de las membranas, actuando como receptores específicos, enzimas, proteínas de transporte,

entre otras. Esta interpretación de la estructura y composición de las membranas sigue el modelo del **mosaico fluido modificado** (figura 4-2).

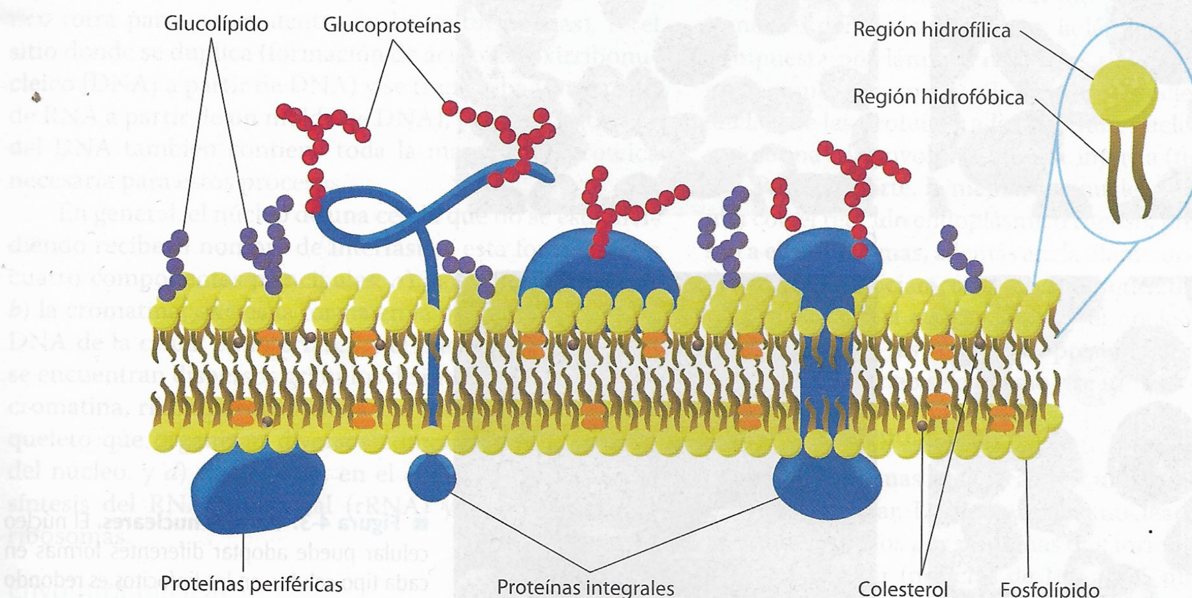
El componente lipídico de las membranas consiste en **fosfolípidos**, **colesterol** y **glucolípidos**, todos son moléculas anfipáticas, lo cual quiere decir que una parte de su estructura es hidrofóbica y otra hidrofílica (por su estructura pueden tener contacto con el agua o no). Los fosfolípidos son los componentes lipídicos más abundantes y están formados por dos colas de ácidos grasos unidos a una cabeza de glicerol y un grupo fosfato. Se han descrito cuatro tipos de fosfolípidos según el grupo nitrogenado que posean, colina, serina, etanolamina, esfingomielina e inositol, en estos casos los fosfolípidos que se forman son fosfatidilserina, fosfatidilcolina, etc. Debido a la característica anfipática de los fosfolípidos, en un medio líquido como el extracelular se arreglan en una bicapa lipídica, con las colas de ácidos grasos encontradas al interior de la bicapa y el glicerol y el grupo fosfato que forman la parte hidrofílica al exterior de la bicapa. Las moléculas de colesterol se insertan entre los fosfolípidos y le confiere cierta dureza y estructura a las membranas celulares, además son muy importantes en la formación de las balsas lipídicas. Por otro lado, algunos lípidos se asocian con carbohidratos formando los glucolípidos. La composición lipídica de las monocapas interna y externa son diferentes, reflejando las diferentes funciones de las dos caras de la membrana celular.

Por otra parte, en la mayoría de las membranas celulares el componente proteico constituye cerca de 50% de la masa total de las membranas. Sin embargo, estos porcentajes pueden variar dependiendo de la función de la membrana. Por ejemplo, en las vainas de mielina, sólo 25% de la masa total corresponde a proteínas, por el contrario, las membranas de las mitocondrias presentan hasta el 75% de proteínas de su masa total. Las proteínas se pueden asociar con la bicapa lipídica de diferentes formas: *a*) proteínas transmembranales de paso único o de paso múltiple, son proteínas que atraviesan la membrana plasmática una vez, a las que se les llama de paso único (p. ej., algunas bombas y canales), o que su estructura atraviesa varias veces la membrana, a éstas se les llama multipaso (p. ej., algunos receptores) o *b*) proteínas periféricas, que son las que se encuentran asociadas con una capa de la bicapa lipídica. Muchas proteínas de membrana están glucosiladas, sin embargo, las cadenas de oligosacáridos siempre se hallan en el lado no citosólico de las membranas, formando al glucocáliz el cual desempeña una función importante en el reconocimiento y comunicación celular (figura 4-2).

Debido a que hay diferencia en la composición lipídica y proteica en la monocapa interna y externa de la bicapa lipídica, la membrana plasmática es asimétrica.

## Transporte a través de la membrana plasmática

La mayor parte de las funciones de la membrana plasmática se llevan a cabo por medio de las proteínas. El transporte de sustancias a través de la membrana es un ejemplo de ello. En este sentido, existen dos procesos mediante los cuales las sustancias atraviesan la membrana plasmática: *a*) la **difusión simple** es un proceso que no requiere energía, por ello también se le llama **transporte pasivo**, debido a las características fisicoquímicas de las sustancias,




■ **Figura 4-2. Esquema de la membrana plasmática.** Se representa el modelo del mosaico fluido de Singer y Nicolson. La membrana plasmática se compone por una bicapa lipídica formada principalmente por fosfolípidos, colesterol, proteínas integrales y periféricas, además de la asociación de carbohidratos a lípidos y proteínas (glucolípidos y glucoproteínas) que en conjunto forman el glucocáliz.

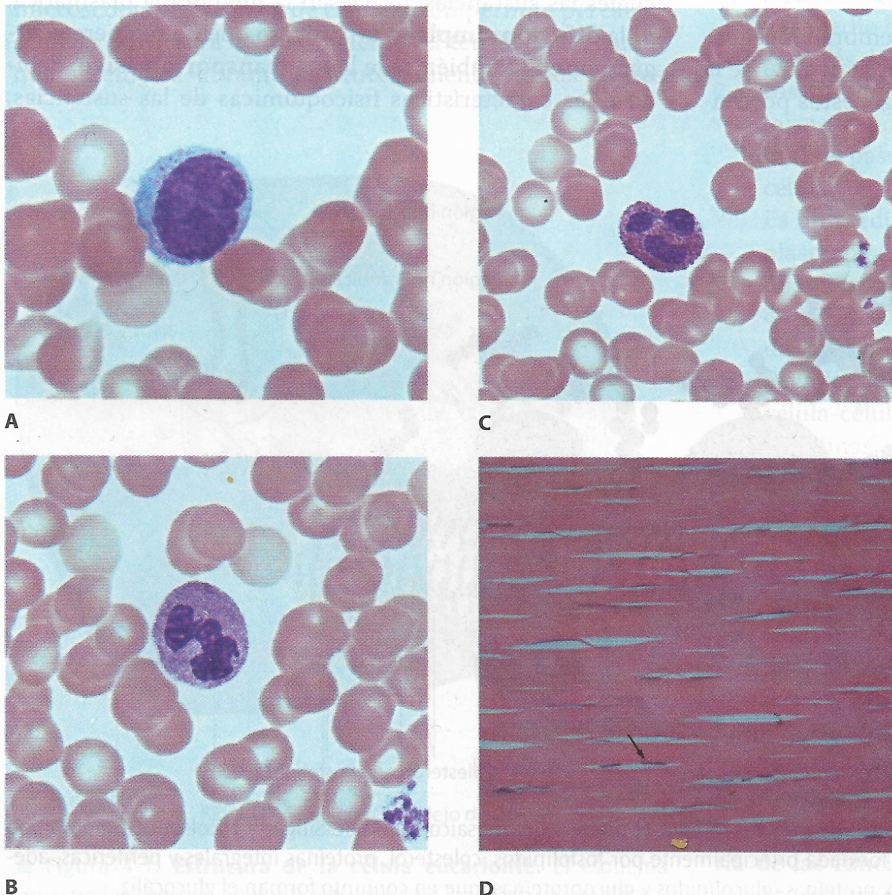
éstas pueden atravesar la membrana sin necesitar una proteína transportadora. Ejemplos de sustancias o moléculas que atraviesan la membrana por difusión simple son las moléculas pequeñas, sin carga y liposolubles como el benceno, el $O_2$ y las hormonas esteroides; *b*) **transporte mediado por proteínas de membrana**, en este caso, hay dos tipos de proteínas que lo llevan a cabo: **proteínas transportadoras** o **bombas** que transfieren moléculas pequeñas e hidrosolubles, son proteínas muy selectivas que pueden dejar pasar iones en un sentido o en ambos, al reconocer a la molécula a cargo sufren un cambio de conformación para liberarla del otro lado de la membrana. Algunas proteínas transportadoras como la bomba $Na^+$/$K^+$ necesitan energía para impulsar el **transporte activo**, ya que los iones que transportan van en contra de su gradiente electroquímico y de concentración. Las **proteínas canal** son el segundo tipo de proteínas que participan en el transporte a través de la membrana, también transportan moléculas pequeñas e hidrosolubles pero siempre a favor de un gradiente electroquímico y de concentración, por ello no requieren energía para el transporte. Las proteínas canal forman un poro o un canal hidrofílico a través de la membrana por el cual pasan iones, estos canales son selectivos y hay varios tipos: canales iónicos activados por voltaje, canales iónicos activados por ligando, canales iónicos de compuerta mecánica.

## Transporte vesicular

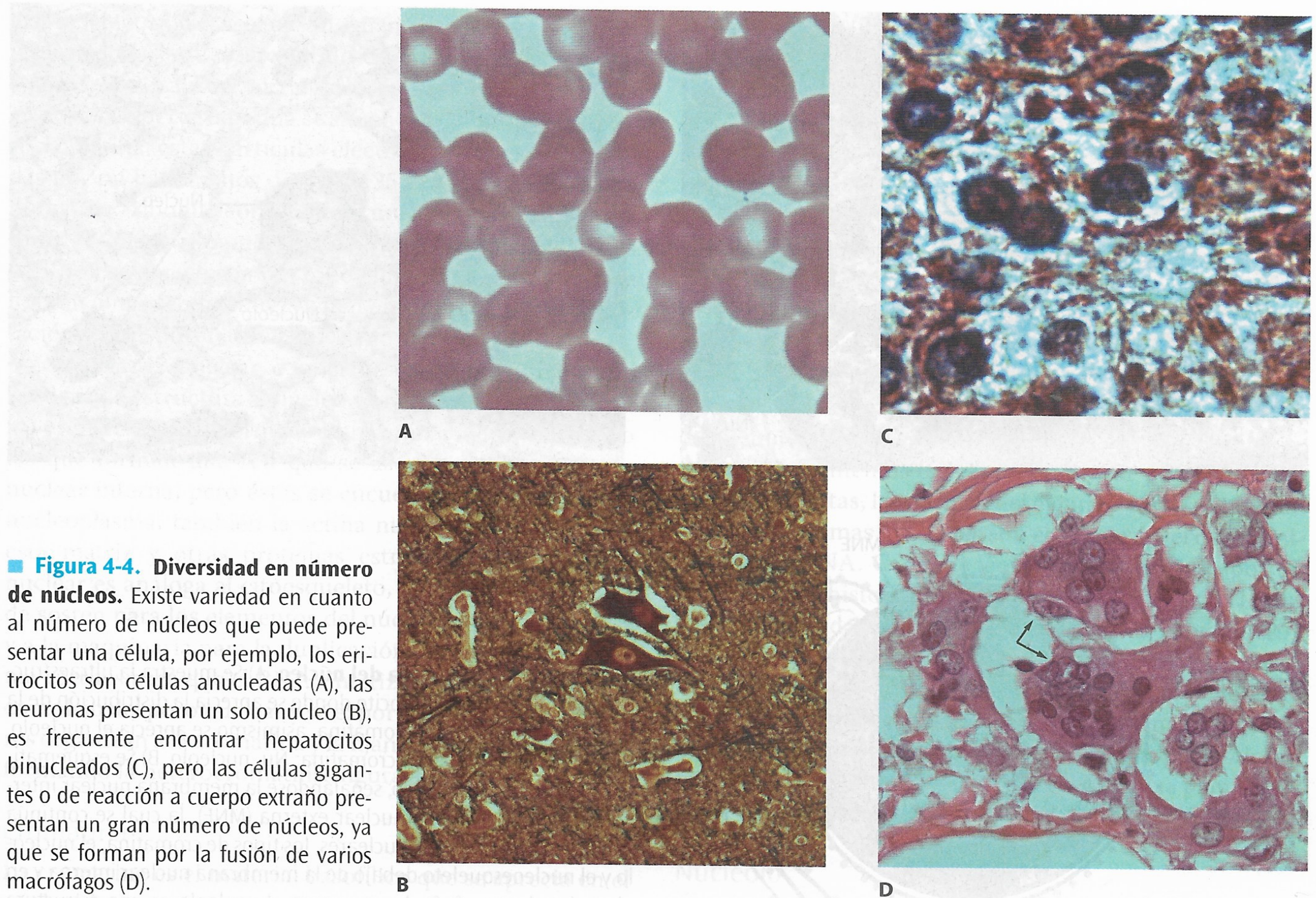
Otro tipo de transporte que se lleva a cabo a través de la membrana es el transporte vesicular, moléculas más grandes o incluso fragmentos celulares o células completas pueden entrar a las células mediante **endocitosis** y sus variantes: pinocitosis y fagocitosis. Asimismo, pueden salir de la célula metabolitos, desechos o algunos receptores para integrarse a la membrana por un proceso denominado **exocitosis**. Estos mecanismos involucran la deformación de la membrana mediante el rearreglo del citoesqueleto, la formación de una vesícula, y la internalización del material, en el caso de la endocitosis, o la fusión de las vesículas que vienen de Golgi y de endosomas con la membrana plasmática y la salida de material en la exocitosis.

# Núcleo celular

Es el organelo más grande de las células eucariontes, puede observarse con facilidad mediante un microscopio óptico en una célula en interfase. Por lo general es esférico y de localización central, sin embargo, su forma, localización, número y contenido de material genético depende del tipo celular. Por ejemplo, en cuanto a su forma se observa el núcleo ahusado en las células musculares, bilobulado en los eosinófilos, multilobulado en los neutrófilos (figura 4-3). En cuanto al número: binucleados en el caso




■ **Figura 4-3. Formas nucleares.** El núcleo celular puede adoptar diferentes formas en cada tipo celular, en los linfocitos es redondo y prominente (A), en los neutrófilos (B) multilobulado, en los eosinófilos el núcleo es bilobulado o con forma de alforja (C) y en los fibroblastos ahusado (D).




■ **Figura 4-4. Diversidad en número de núcleos.** Existe variedad en cuanto al número de núcleos que puede presentar una célula, por ejemplo, los eritrocitos son células anucleadas (A), las neuronas presentan un solo núcleo (B), es frecuente encontrar hepatocitos binucleados (C), pero las células gigantes o de reacción a cuerpo extraño presentan un gran número de núcleos, ya que se forman por la fusión de varios macrófagos (D).

de algunos hepatocitos, o sin núcleo en el caso de los eritrocitos (figura 4-4).

El núcleo almacena la mayor parte del material genético (otra parte se encuentra en las mitocondrias), es el sitio donde se duplica (formación de ácido desoxirribonucleico [DNA] a partir de DNA) y se transcribe (formación de RNA a partir de un molde de DNA), por tanto, además del DNA también contiene toda la maquinaria proteica necesaria para estos procesos.

En general, el núcleo de una célula que no se está dividiendo recibe el nombre de interfásica, está formado por cuatro componentes principales: *a*) la envoltura nuclear; *b*) la cromatina, que es la forma en la que se encuentra el DNA de la célula en interfase; *c*) el nucleoplasma, donde se encuentran dispersos gránulos de intercromatina, pericromatina, ribonucleoproteínas y proteínas del nucleoesqueleto que organizan diversos componentes al interior del núcleo, y *d*) el nucleolo, en el cual se lleva a cabo la síntesis del RNA ribosomal (rRNA) y ensamble de los ribosomas.

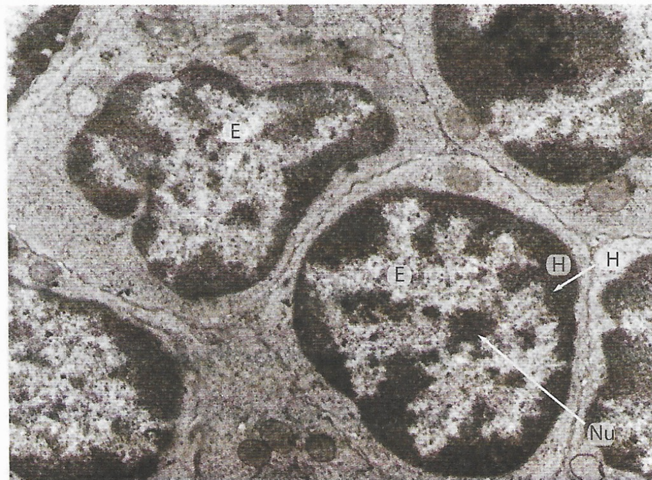
## Envoltura nuclear

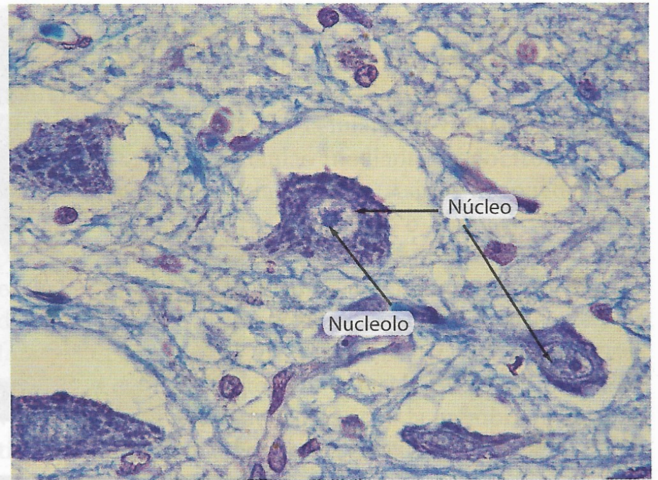
La envoltura nuclear está constituida por una doble membrana que forma una barrera entre el citoplasma y el núcleo, es selectivamente permeable, encierra al material genético y delimita el compartimiento nuclear. Está formada por dos membranas nucleares, una interna y una externa. La membrana nuclear interna se asocia con componentes del nucleoesqueleto, la lámina nuclear que está compuesta por láminas nucleares tipos AC, B1 y B2 que en conjunto dan sostén a la envoltura nuclear, permiten el anclaje de las proteínas a la envoltura nuclear y anclan a la cromatina a la envoltura nuclear interna (figura 4-5, *B*).

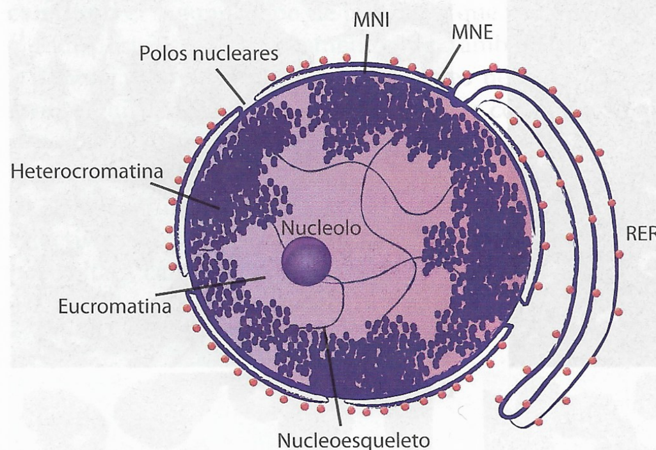
Por otra parte, la membrana nuclear externa se continúa con el retículo endoplásmico rugoso, por lo que se adosan a ella ribosomas, además ancla filamentos de vimentina, los cuales se asocian con el nucleoesqueleto y permiten un continuo entre el citoesqueleto y el nucleoesqueleto para equilibrar tanto las fuerzas de presión como de tensión y evitar que el núcleo se deforme y se rompa.

## Complejo del poro nuclear

Ambas membranas se separan por un espacio llamado cisterna perinuclear. Las membranas nucleares son perforadas a ambos lados por proteínas que forman los complejos del poro nuclear (orificios de 100 a 125 nm de diámetro) que median el transporte activo de proteínas, ribonucleoproteínas, y RNA entre el núcleo y el citoplasma. Estos poros nucleares pueden verse con el microscopio electrónico de transmisión como interrupciones de la envoltura




■ **Figura 4-5. Estructura del núcleo.** A) Se muestra la ultraestructura del núcleo de un linfocito donde se aprecia la distribución de la heterocromatina y la eucromatina, asimismo se aprecia el nucleolo. E, eucromatina; H, heterocromatina; Nu, nucleolo. B) Se esquematiza la estructura del núcleo, señalándose la membrana nuclear interna (MNI), la membrana nuclear externa (MNE), la cual se continúa con la del RER, los poros nucleares, los tipos de cromatina, el nucleolo y el nucleoesqueleto debajo de la membrana nuclear interna y en el nucleoplasma. C) En las neuronas el nucleolo es una estructura sumamente evidente.

nuclear. Se componen por tres unidades superpuestas parecidas a anillos que muestran simetría de ocho pliegues cada una y que se interconectan por una serie de rayos dispuestos en forma vertical. Además, el complejo del poro nuclear está formado por un anillo citoplásmico con fibras citoplásmicas, un anillo medio, un transportador y una canastilla nuclear. El anillo citoplásmico que se encuentra en la superficie citoplásmica del poro nuclear, está compuesto por ocho subunidades, cada una asociada a una fibra filamentosa que une a Ran-GTP, una proteína necesaria para el transporte nuclear. Las fibras filamentosas ayudan a fijar la molécula a transportar y la dirigen a la entrada del poro. El anillo de rayos luminales o anillo medio se constituye por ocho proteínas que se proyectan hacia la luz del poro y a la cisterna perinuclear, estas proteínas ayudan a dar estructura al poro y a sujetar a las proteínas del anillo citoplásmico. El transportador está en el centro del poro y su estructura parece un reloj de arena, o un tapón. Algunos autores sugieren que el transportador es en realidad material que está pasando a través del complejo del poro. El anillo nuclear se halla en el borde de la cara nucleoplásmica, es análogo al anillo citoplásmico que favorece la salida de RNA. La canastilla nuclear es una estructura que parece estar suspendida del anillo nuclear y se deforma al paso de moléculas hacia el núcleo (figura 4-5, *B*).

Diversas proteínas que se forman en el citoplasma —como las histonas y las láminas nucleares— deben ser transportadas al núcleo de igual forma que el RNA y las subunidades ribosómicas deben ser dirigidas al citoplasma para la traducción; este proceso requiere energía y se lleva a cabo a través del complejo del poro nuclear. Las proteínas que se transportarán hacia el núcleo poseen una secuencia de localización nuclear (NLS, del inglés *nuclear localization sequence*), mediante la cual un receptor citosólico de importación nuclear, llamado **importina**, las reconoce y dirige hacia el complejo del poro nuclear, desde donde son transportadas de manera activa en un proceso que requiere trifosfato de guanosina (GTP). Las macromoléculas que se dirigen del núcleo al citoplasma de forma similar son reconocidas por exportinas.

## Nucleoplasma

El nucleoplasma es el material que se integra por gránulos de intercromatina y pericromatina, ribonucleopartículas (RNP) y matriz nuclear. Los gránulos de intercromatina contienen ribonucleoproteínas y enzimas como la trifosfa-

tasa de adenosina, trifosfatasa de guanosina, β-glicerofosfato y pirofosfatasa de dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD). Se localizan en racimos entre la cromatina. Los gránulos de pericromatina se sitúan en los bordes de heterocromatina, estas partículas electrondensas están rodeadas por un halo menos denso de 25 nm. Se componen de fibras de ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas (hnRNP). Las ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP) se encuentran en todo el núcleo pero algunas se limitan al nucleolo e intervienen en el empalme, segmentación y transporte de las hnRNP.

La matriz nuclear o nucleoesqueleto es una malla fibrosa que estructura al núcleo y organiza sus componentes al interior. Está formada por láminas nucleares como las que forman una red que se asocia con la envoltura nuclear interna, pero éstas se encuentran dispersas en el nucleoplasma, también la actina nuclear forma parte de esta matriz y otras proteínas estructurales. La matriz nuclear es análoga al citoesqueleto, forma una estructura de sostén para los elementos del núcleo, organiza al DNA y a la maquinaria para la duplicación y transcripción, forma carriles para que el RNA sintetizado pueda dirigirse al complejo del poro nuclear y se exporte, las láminas nucleares organizan a la cromatina y la fijan a la envoltura nuclear formando la heterocromatina (figura 4-5, *B*).

## Cromatina

La cromatina es el material basofílico que se aprecia en el núcleo de una célula interfásica (que no está dividiéndose), está conformado por DNA y proteínas asociadas con éste, como histonas y proteínas no histonas. Mediante microscopía de luz, en un núcleo interfásico es posible distinguir dos formas en las cuales se organiza la cromatina, *a*) **heterocromatina** que se observa en cúmulos densos en la periferia nuclear y que se tiñe de manera intensa con hematoxilina, Feulgen y otros colorantes básicos, es la forma de cromatina inactiva desde el punto de vista transcripcional; o *b*) **eucromatina**, es la cromatina dispersa en el nucleoplasma poco condensada y activa transcripcionalmente. Este tipo de cromatina no se aprecia con la microscopía fotónica (figura 4-5, *A* y *B*).

La heterocromatina se divide en dos clases: la constitutiva y la facultativa. La **heterocromatina constitutiva** que permanece en el estado condensado en todas las células y durante todo su ciclo de vida, por tanto, representa al DNA silenciado de manera permanente. Esta cromatina contiene sobre todo secuencias repetitivas de DNA no codificante y algunos pocos genes, este DNA tiene una función estructural y de protección, el cual se encuentra en los centrómeros, telómeros y algunos otros sitios como la parte distal del cromosoma Y.

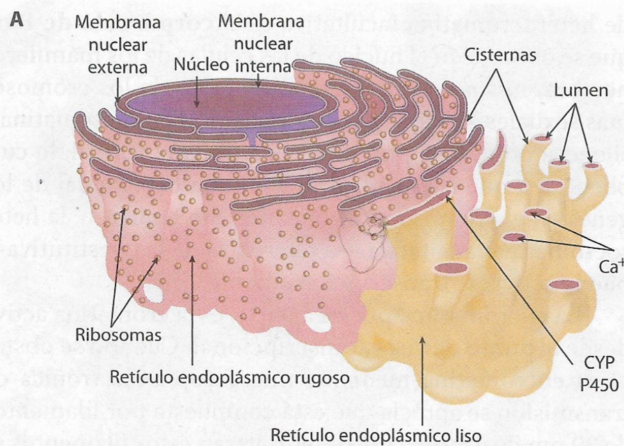
A diferencia de la heterocromatina constitutiva, la **heterocromatina facultativa** es una cromatina que se inactiva de manera específica durante ciertas fases de la vida de un organismo o en células específicas. Un ejemplo de heterocromatina facultativa es el **corpúsculo de Barr** que se observa en el núcleo de las células de los mamíferos hembra, mismo que corresponde a uno de los cromosomas sexuales X que se encuentra como heterocromatina y silenciado desde el punto de vista transcripcional, lo cual obedece a que las hembras tienen una copia igual de los genes en el cromosoma X restante. Sin embargo, la heterocromatina facultativa —a diferencia de la constitutiva— puede activarse transcripcionalmente.

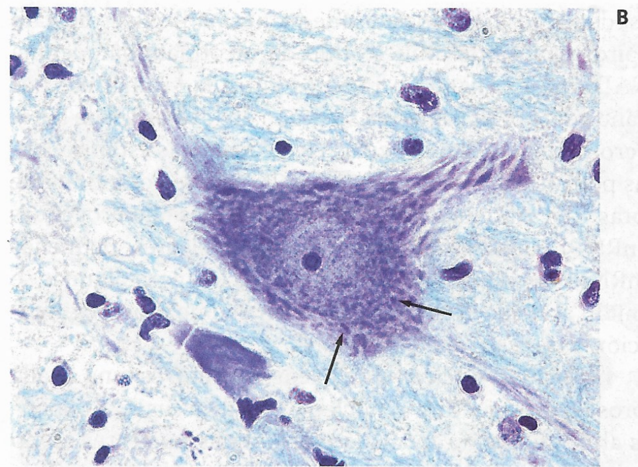
La eucromatina, por otra parte, es la cromatina activa desde el punto de vista transcripcional. Cuando se observa la eucromatina mediante microscopía electrónica de transmisión se aprecia que está compuesta por filamentos de 30 nm de grosor, si se desenrollaran estos filamentos se formarían filamentos de 11 nm de grosor parecidos a un collar de cuentas, las cuentas del ejemplo corresponderían a los nucleosomas los cuales son el primer nivel de organización del DNA. Cada nucleosoma está formado por un octámero de histonas de tipo H2A, H2B, H3 y H1 (dos histonas de cada tipo se asocian para formar el octámero). El DNA rodea dos veces este octámero, entre octámero y octámero de histonas hay DNA de enlace, el espacio entre cada nucleosoma es de 200 pb. El nucleosoma es la forma de organización más simple del DNA en un núcleo interfásico y es la forma en la que el DNA organiza para duplicarse y transcribirse.

## Nucleolo

El nucleolo es la estructura más evidente que se puede detectar en el núcleo de una célula en interfase cuando se observa en el microscopio óptico. El nucleolo es el sitio donde se lleva a cabo la **síntesis y procesamiento del pre-rRNA** así como el ensamble de las subunidades ribosomales. Es una estructura no membranosa formada por la agregación de proteínas (ribonucleoproteínas nucleolares pequeñas (snoRNP) involucradas en el procesamiento del pre-rRNA), genes (tanto rDNA como pre-rRNA y rRNA maduro), y subunidades ribosomales (maduras y parcialmente ensambladas). La organización del nucleolo se regula por sitios localizados en los cromosomas *13*, *14*, *15*, *21* y *22* llamados **organizadores nucleolares**.

En el nucleolo se distinguen tres zonas cuando se observa mediante microscopía electrónica de transmisión: *a*) el centro fibrilar; *b*) el componente fibrilar denso, y *c*) el componente granular, en cada una de estas zonas se organizan los eventos que conllevan a la síntesis de rRNA y el ensamble de los ribosomas (figura 4-5, *A*, *B* y *C*). El centro fibrilar contiene asas de DNA de los cromosomas 13, 14, 15, 21, 22, genes de rRNA, RNA polimerasa I y factores de transcripción. El material fibrilar denso contiene genes ribosómicos en proceso de transcripción y grandes cantidades de rRNA. Por otra parte, el material granular contiene partículas prerribosómicas ya que es el sitio donde inicia el proceso de armado de las subunidades ribosómicas. La RNA polimerasa I inicia la transcripción del rRNA, después




**Fgura 4-6. Estructura y tipos de retículo endoplásmico.** Se observan los dos tipos de retículo endoplásmico. El retículo endoplásmico rugoso (RER), presenta ribosomas y se continúa con la envoltura nuclear, ahí se sintetizan las proteínas. El retículo endoplásmico liso (REL) carece de ribosomas pero contiene enzimas para detoxificar como P450 también es un reservorio de calcio (A). La presencia de ácidos ribonucleicos permite que con tinciones especiales como la de Nissl se aprecien estas estructuras en el citoplasma de células como las neuronas donde el RER también se llama cuerpo de Nissl, se marcan con flechas (B).

se llevan a cabo modificaciones adicionales por los snoRNA, seguido a ello, las subunidades de rRNA se arman mediante proteínas ribosómicas en subunidades prerribosomales, las cuales se exportan desde el núcleo a través de los poros nucleares para completar su armado final en el citoplasma, donde se convierten en ribosomas maduros.

Las características del nucleolo son muy importantes desde el punto de vista diagnóstico, dado que incrementa en tamaño y en número en células con gran actividad transcripcional como las células transformadas. De igual forma, otras características del núcleo también evidencian a una célula cancerosa, por ejemplo, estas células muestran además de alteraciones en el nucleolo, un núcleo con alteraciones morfológicas, e incremento en su tamaño y número, así como cambios en la estructura y distribución de la cromatina. El núcleo, sin embargo, no es sólo un indicador de la actividad transcripcional de la célula, sino también del mal funcionamiento que resulta en la muerte celular por necrosis o apoptosis.

## Retículo endoplásmico

El retículo endoplásmico (RE) es un organelo presente en todas las células eucariotas y se divide en dos componentes: el retículo endoplásmico liso (REL) y el retículo endoplásmico rugoso (RER). Ambos forman una red laberíntica de túbulos ramificados y de sáculos aplanados que se extienden por todo el citoplasma. Los túbulos y los sáculos están interconectados, de modo que la membrana del RE forma una lámina continua que define un único espacio interno. En consecuencia, el líquido citoplasmático está contenido dentro de dos compartimientos: el que se encuentra dentro de las membranas del RE, denominado **espacio luminal** o cisternal, y la región situada por fuera de las membranas, que es el **espacio citosólico** (figura 4-6, *A*).

Los diferentes tipos de células en el organismo tendrán cantidades variables de RE, lo cual dependerá de su función. Por ejemplo, células encargadas de secretar proteínas como las células acinares del páncreas o las plasmáticas del sistema inmune tendrán un abundante RER, por otra parte, las células hepáticas que entre sus múltiples funciones están las de destoxificar sustancias tóxicas y las células de Leydig del testículo encargadas de producir hormonas esteroides, tendrán una gran cantidad de REL.

### Retículo endoplásmico liso

El REL es un sistema de túbulos ramificados e interconectados, así como pequeñas vesículas esféricas. Recibe su nombre debido a que no posee ribosomas adheridos a sus paredes, a diferencia del RER. Sus cisternas son típicamente tubulares y forman un sistema de tuberías que se incurvan en el citoplasma.

Las funciones del REL son: 1) la síntesis de hormonas esteroides; 2) la destoxificación hepática de compuestos orgánicos (p. ej., barbitúricos y etanol), gracias a un sistema de enzimas que transfieren oxígeno (oxigenasas), incluida la familia del *citocromo P-450*; 3) la liberación de glucosa a partir de la glucosa 6-fosfato en los hepatocitos; 4) el secuestro de iones de calcio ($Ca^{2+}$) dentro del espacio cisternal, especialmente en las células del músculo esquelético en donde se conoce como **retículo sarcoplásmico** (la liberación de $Ca^{2+}$ del interior de las cisternas inicia la contracción), y 5) ya que en el REL se sintetizan lípidos presentes en la membrana celular y la membrana de otros organelos, éste contribuye a su renovación.

### Retículo endoplásmico rugoso

El RER se encuentra en mayor proporción, como ya se mencionó, en células cuya función principal es la produc-

ción de proteínas, como las células plasmáticas, las células de los ácinos pancreáticos entre otras, en donde el RER se tiñe de manera intensa con los colorantes básicos. Esta región celular que exhibe basofilia se denomina **ergastoplasma** y es la imagen que ofrece la microscopía óptica del RER. El retículo endoplásmico rugoso en otros tipos celulares recibe el nombre particular de **cuerpos de Nissl** en las neuronas (figura 4-6, *B*).

La diferencia morfológica entre el RER y REL consiste en la presencia de ribosomas unidos a la membrana del primero y ausencia de los mismos en el segundo, esta diferencia le da la característica tintorial a este organelo.

El RER se continúa con la membrana externa de la envoltura nuclear, la cual también contiene ribosomas en su superficie citosólica. El RER aparece como un organelo membranoso extenso compuesto principalmente de sacos aplanados (cisternas) separados por un espacio citosólico. Su membrana proporciona una gran superficie sobre la cual se pueden fijar cerca de 13 millones de ribosomas por célula (figura 4-6, *A*).

El RE es el punto inicial de la vía biosintética y el responsable de la producción de las proteínas no citosólicas, cadenas de carbohidratos y fosfolípidos.

Las proteínas se pueden sintetizar en dos sitios diferentes de la célula:

*a*) En ribosomas unidos a la superficie citosólica de las membranas del RER. Entre las que se encuentran: *a*) proteínas que serán secretadas por la célula; *b*) proteínas integrales de membrana, y *c*) proteínas de ciertos organelos (p. ej., aparato de Golgi, lisosomas y endosomas).

*b*) En ribosomas "libres" o **polirribosomas**, esta clase incluye: *a*) proteínas destinadas a permanecer en el citosol (p. ej., enzimas de la glucólisis y proteínas del citoesqueleto); *b*) proteínas periféricas de la superficie interna de la membrana plasmática (p. ej., espectrinas y anquirinas); *c*) proteínas transportadas al núcleo, y *d*) proteínas que se incorporan en los peroxisomas y mitocondrias.

El que la proteína sea sintetizada en uno u otro sitio depende de la secuencia de aminoácidos en la porción *N*-terminal del polipéptido, que es la primera que surge del ribosoma durante la síntesis proteica y es conocida como **péptido señal (secuencia de señal)**.

Además, en el RER existen, entre otras, tres proteínas integrales de importancia: *a*) la **proteína de reconocimiento de señal (proteína de acoplamiento)**; *b*) la **proteína receptora de ribosoma** (riboforina I y II), y *c*) la **proteína de poro.** Gracias a este complejo sistema se lleva a cabo la síntesis de proteínas en el RER de la siguiente manera:

1. Después de que un ribosoma situado en el espacio citosólico lee el codón de inicio (AUG) del mRNA, se sintetiza la secuencia señal, la cual es reconocida por la proteína de reconocimiento de señal (PRS), esta última se enlaza con la subunidad P del ribosoma deteniendo la síntesis.
2. Al detenerse la traducción, el complejo **PRS-ribosoma-proteína** se une a una riboforina localizada en la superficie citoplásmica de la membrana del RER y comienza el ensamblaje de la proteína de poro.
3. La PRS se libera de la secuencia señal y la traducción continúa, pero ahora, una vez adosado el ribosoma a la membrana del RER, permite la translocación de la proteína naciente hacia el interior de la cisterna.
4. Al ingresar la cadena peptídica al espacio luminal del RER, la secuencia señal es eliminada por la peptidasa de señal.
5. Diferentes enzimas dentro de la cisterna realizan modificaciones postraduccionales (p. ej., glucosilación, sulfatación), lo cual permite que la proteína cambie su estructura de una forma primaria, plegándose, hasta una forma cuaternaria.
6. Por último, el codón de paro es leído por la unidad ribosomal, lo que detiene la traducción.

Dentro del RER existen varias enzimas encargadas de garantizar que las proteínas recién sintetizadas sean modificadas de manera adecuada para alcanzar su estructura funcional terciaria y cuaternaria, eliminando a las proteínas mal plegadas o ensambladas, lo cual constituye un sistema de control de calidad.

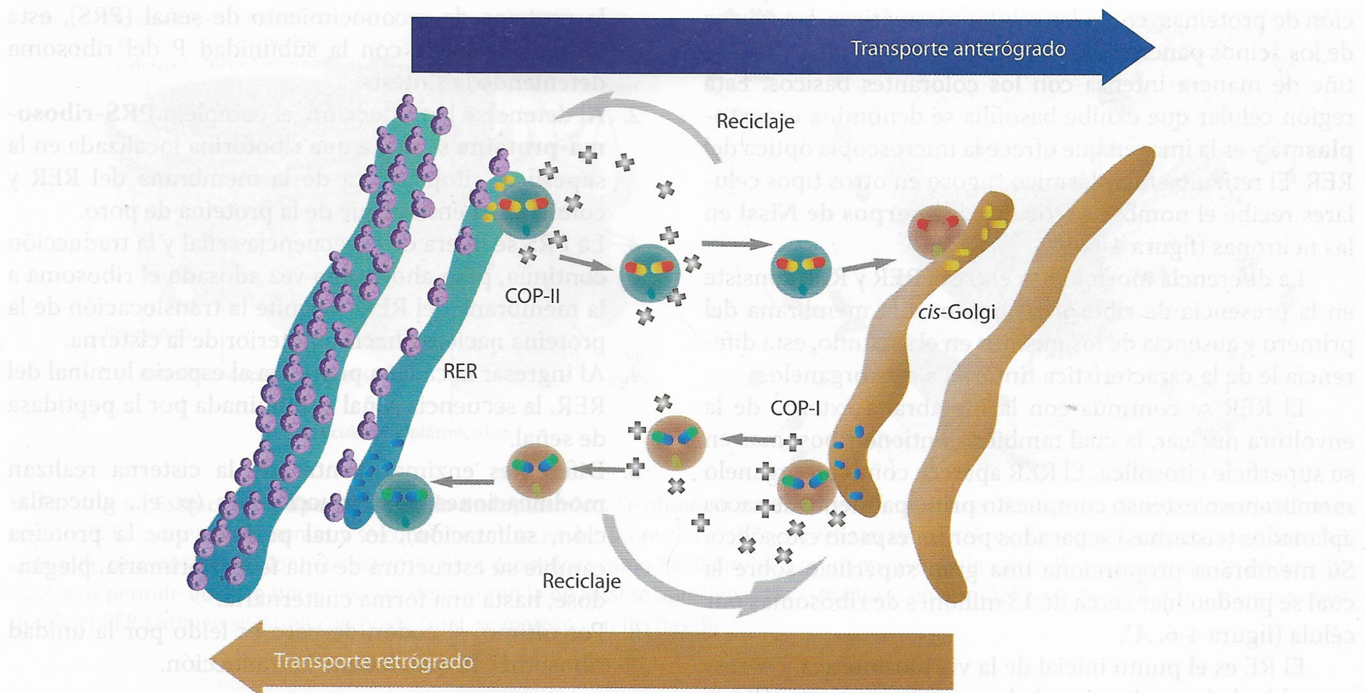
Las proteínas que son sintetizadas por este organelo serán modificadas a glucoproteínas y tendrán varias funciones, entre ellas: ser proteínas integrales de membrana, enzimas lisosómicas o proteínas de secreción.

La superficie del borde apical de las cisternas del RER se encuentra desprovista de ribosomas, estableciendo regiones conocidas como elementos de transición, que están encargados de formar el primer grupo de vesículas de transporte en la vía biosintética, las cuales son dirigidas hacia el aparato de Golgi.

Todas estas vesículas se encuentran rodeadas por una cubierta proteica formada por **coatómeros (COP)**, proteínas similares a la clatrina que favorecen el transporte bidireccional: *a*) **anterógrado**, del RER a la red *cis*-Golgi (RCG), es decir, las cisternas del aparato de Golgi más cercanas al RER, y *b*) **retrógrado**, desde la RCG hacia el RER (figura 4-7).

Se han identificado dos tipos de coatómeros, los cuales cumplen las siguientes funciones:

- **COP-I:** estas proteínas se encargan de recubrir las vesículas provenientes de la RCG y, por ende, median el transporte retrógrado hacia el RER. Este tipo de transporte tiene una función de rescate de proteínas que de manera errónea fueron enviadas desde el RER hacia el aparato de Golgi.
- **COP-II:** su función es formar las vesículas que viajarán de forma anterógrada desde el RER hacia la RCG.




■ **Figura 4-7. Transporte vesicular de retículo endoplásmico a Golgi.** La manera en que los coatómeros cumplen su función es deformando las membranas y produciendo brotes que, posteriormente, al separarse del organelo (RER o aparato de Golgi), formarán vesículas. En el transporte anterógrado las vesículas viajan desde el RER hacia la RCG cubiertos por COP-II; COP-I favorece el transporte retrógrado de la RCG hacia el RER. Los coatómeros son reciclados después de que se forman las vesículas.

## Aparato de Golgi

Siguiendo la vía de síntesis de proteínas que inicia en el núcleo celular, con la duplicación del DNA, la transcripción y la traducción en el RER, se llega al aparato de Golgi, el cual participa en la modificación y selección de las proteínas que vienen del RER, además participa en la síntesis de carbohidratos.

El aparato de Golgi —llamado así en honor a su descubridor, el histólogo italiano, Camilo Golgi— fue descrito por primera vez en 1876 mediante la observación de neuronas impregnadas con osmio, en las cuales se aprecian redes irregulares de fibras, cavidades y vesículas localizadas en la cercanía del núcleo. Desde el punto de vista morfológico, este organelo se identifica como una serie de sacos apilados llamados cisternas, con una cara convexa a la que llega el material que proviene del RER, la cara *cis*, y una cóncava o cara *trans*, por la cual salen las vesículas del aparato de Golgi con material modificado. Además, numerosas vesículas también conforman este organelo.

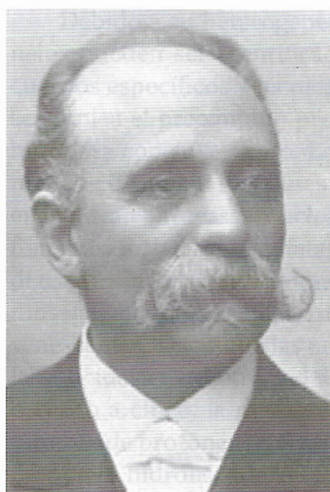
Dadas sus funciones, el aparato de Golgi se encuentra muy desarrollado en células que secretan glucoproteínas, y es muy pequeño en células como las musculares.

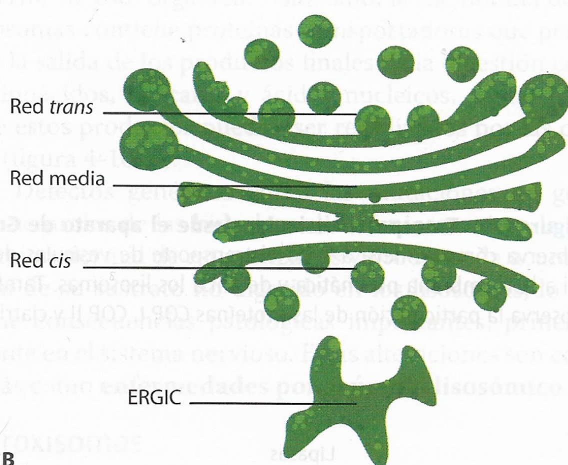
Con la tinción convencional en microscopía de luz este organelo no se tiñe, por lo tanto, se observa como imagen negativa. Sin embargo, con tinciones específicas (como la de Da Fano), el aparato de Golgi se observa en imagen positiva y el núcleo en negativa (figura 4-8, *B*).

El aparato de Golgi, como ya se mencionó, tiene una morfología característica que consiste en cisternas aplanadas, parecidas a sacos, con rebordes amplios relacionados con vesículas y túbulos. Las cisternas, cuyos diámetros son de 0.5 a 1.0 µm, se disponen en pilas aplanadas, e incurvadas de manera parecida a una copa poco profunda. Típicamente, la pila de Golgi contiene menos de ocho cisternas; una célula puede contener desde unas cuantas, hasta varios miles de pilas, según el tipo de célula. Las cisternas del aparato de Golgi están polarizadas, las más próximas al RER conforman la cara *cis*, en tanto que las cisternas del extremo opuesto de la pila se encuentran en la cara *trans*. Debido a que el complejo de Golgi no tiene una composición uniforme de un extremo al otro, se divide en cuatro compartimientos distintos desde el punto de vista funcional: las cisternas *cis*, la cara media y la cara *trans*; y la red *trans* de Golgi (RTG) (figura 4-8, *C*).

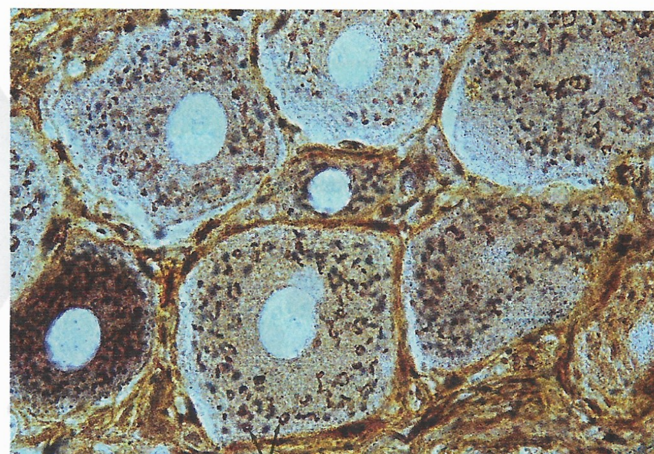
Las proteínas de membrana, secreción o lisosomales, recién sintetizadas, abandonan el RER y penetran en el aparato de Golgi a través de su cara *cis*, para después atravesar la pila de cisternas hacia la cara *trans*.

El complejo de Golgi es, sobre todo, una planta procesadora. Las proteínas recién sintetizadas, que primero fueron ensambladas en el RER, se modifican de manera secuencial específica conforme atraviesan la pila de Golgi: las enzimas proteolíticas recortan parte de su longitud; los aminoácidos pueden modificarse (p. ej., hidroxilación) y cambian en forma gradual su contenido de carbohidratos


A



B



C

■ **Figura 4-8. Aparato de Golgi.** A) Camilo Golgi. B) Se observa la estructura básica del aparato de Golgi, la red o cara *cis*, la red intermedia, y la red o cara *trans*. Neuronas ganglionares con la técnica de impregnación metálica de Da Fano. C) Se observa en el soma de las neuronas, estructuras irregulares oscuras, que corresponden al aparato de Golgi, el núcleo se aprecia en el centro del soma como una imagen negativa.

mediante una serie de reacciones enzimáticas. Una vez que las proteínas alcanzan la RTG, están listas para ser clasificadas y enviadas a su destino final dentro o fuera de la célula.

Las proteínas se transportan a través del complejo de Golgi mediante vesículas formadas por gemación de dicho organelo. Resulta importante mencionar que una proteína en particular, sintetizada en el RER se clasifica y se envía en una vesícula en particular. La célula debe tener la capacidad para distinguir entre los diferentes materiales que elabora. Se considera que esta clasificación para separar a las proteínas marcadas hacia diferentes destinos en vesículas diferentes ocurre en los últimos compartimientos de Golgi, es decir, en la RTG.

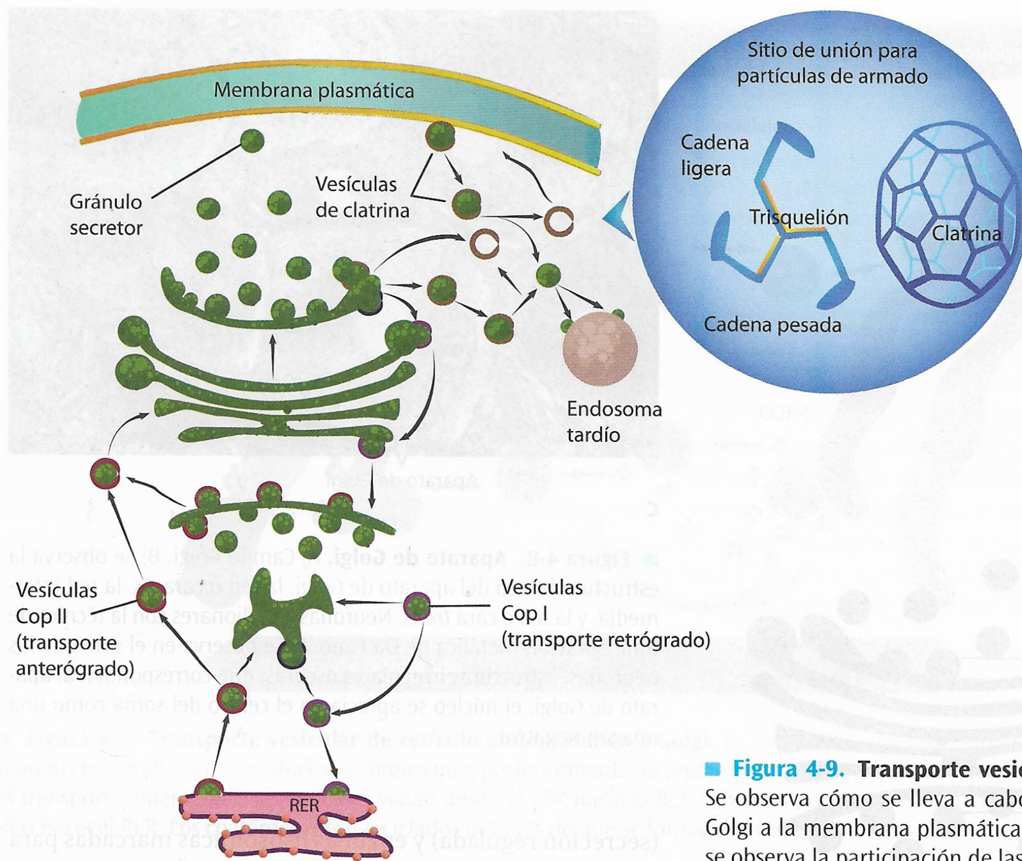
En la RTG se originan dos tipos de vesículas: 1) **vesículas no selectivas, no recubiertas de clatrina**, que transportan materiales (como colágena y fibronectina) secretados de manera continua por la célula (secreción constitutiva) y también proteínas integrales de membrana que continuamente se añaden al plasmalema; y 2) **vesículas selectivas recubiertas de clatrina** que llevan cargas seleccionadas, como productos secretorios regulados (secreción regulada) y enzimas lisosómicas marcadas para sitios específicos. Las vesículas pueden moverse en sentido anterógrado (es decir de la cara *cis* hacia la cara *trans*), pero también en sentido retrógrado (de la cara *trans* hacia la *cis*) (figura 4-9).

Asimismo, el aparato de Golgi es el sitio donde se concluye el ensamblado de oligosacáridos a glucoproteínas y a glucolípidos. Este organelo es también el sitio de síntesis de la mayor parte de los complejos polisacáridos de la célula (p. ej., glucosaminoglucanos de la matriz extracelular).

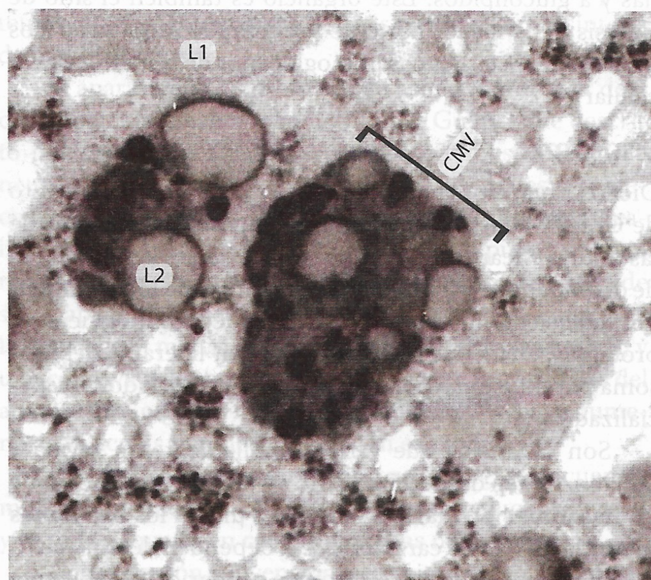
## Lisosomas

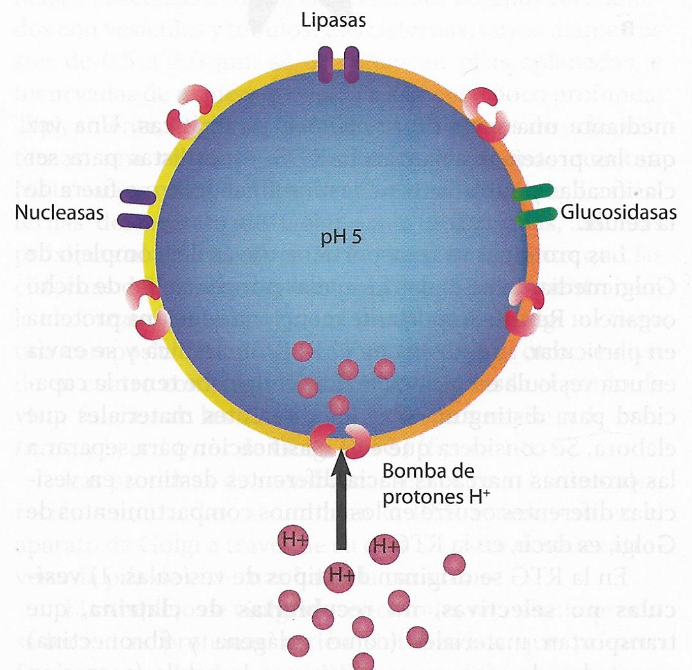
Dichos organelos membranosos se forman en el aparato de Golgi y constituyen el sistema digestivo y excretor de las células eucariontes. Los lisosomas tienen la posibilidad de degradar una variedad de estructuras que incluyen: ácidos nucleicos, lípidos complejos, glucosaminoglucanos, proteínas, etc. Estos materiales pueden liberarse del lisosoma por difusión o por la ayuda de transportadores especializados.

Son organelos que varían ampliamente en forma y tamaño, miden desde 25 a 50 nm de diámetro en el caso de los **lisosomas primarios** y hasta 0.3 µm en los **lisosomas secundarios**, estas características dependen del tipo celular y de su función. Los lisosomas primarios se refieren a los que recién se forman del aparato de Golgi, en contraste, los lisosomas secundarios se refieren a los que ya se han fusionado con endosomas y, por tanto, presentan material digerido o en proceso de digestión (figura 4-10, *A*).




■ **Figura 4-9. Transporte vesicular desde el aparato de Golgi.** Se observa cómo se lleva a cabo el transporte de vesículas desde Golgi a la membrana plasmática y de ahí a los lisosomas. También se observa la participación de las proteínas COP I, COP II y clatrina.




■ **Figura 4-10. Estructura general de los lisosomas.** A) Electromicrografía de una neurona, donde se observa la presencia de lisosomas primarios (L1) y secundarios (L2) en los cuales se aprecia material, asimismo se observan cuerpos multivesiculares (CMV). B) En el esquema se muestra la estructura de los lisosomas, las bombas que mantienen su pH bajo y otras proteínas que lo conforman.

Debido a su heterogeneidad morfológica, estos organelos pueden ser identificados mediante el uso de anticuerpos específicos y técnicas histoquímicas en las cuales se emplea el precipitado producido por la actividad de la hidrolasa con su sustrato. Los lisosomas contienen por lo menos 40 tipos de enzimas hidrolíticas, entre las que se encuentran: proteasas, nucleasas, glucosidasas, lipasas, fosfolipasas, fosfatasas y sulfatasas, las cuales participan en la digestión intracelular de macromoléculas, microorganismos fagocitados, células muertas, organelos dañados y senescentes. Dado que las enzimas lisosomales son hidrolasas ácidas cuya actividad óptima se lleva a cabo a un pH cercano a cinco, la membrana de este organelo contiene bombas de protones ($H^+$) que emplean la energía producida por la hidrólisis de ATP para introducir activamente $H^+$, lo cual permite el mantenimiento de un medio ácido al interior de este organelo. Asimismo, la membrana de los lisosomas contiene proteínas transportadoras que permiten la salida de los productos finales de la digestión como aminoácidos, azúcares y ácidos nucleicos, de tal forma que estos productos puedan ser reutilizados por las células (figura 4-10, *B*).

Defectos genéticos como las mutaciones en genes estructurales de las hidrolasas lisosómicas, evitan la producción normal de estas enzimas y producen la acumulación de su sustrato no digerido en los lisosomas, lo cual tiene consecuencias patológicas importantes, principalmente en el sistema nervioso. Estas alteraciones son conocidas como **enfermedades por acúmulo lisosómico**.

## Peroxisomas

También conocidos como **microcuerpos**, los peroxisomas son organelos membranosos esféricos y pequeños (0.2-1 μm de diámetro), que pueden tener un centro denso y cristalino de enzimas oxidativas (figura 4-11).

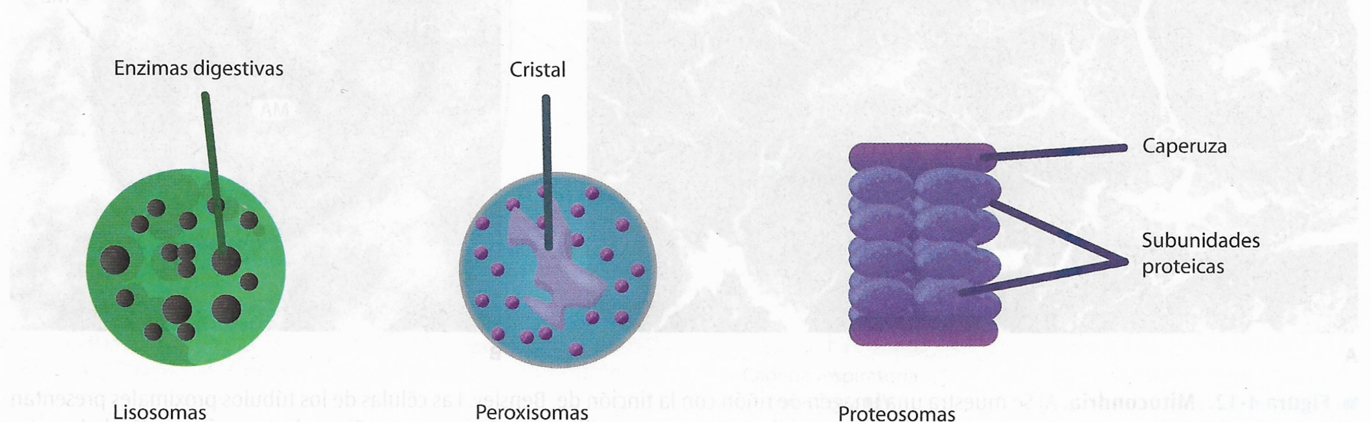
Los peroxisomas son organelos con múltiples funciones y presentan más de 50 proteínas oxidativas como la uratooxidasa, glucolatooxidasa, catalasa y ácido D-aminooxidasa, que participan en el catabolismo de los ácidos grasos de cadena larga (β-oxidación), la síntesis de plasmalógenos, acetilcoenzima A y $H_2O_2$. Este último compuesto tiene una función importante en la destoxificación de agentes nocivos, por ejemplo, en las células hepáticas en donde convierte el etanol en acetaldehído. De igual forma que para algunos microorganismos, el peróxido de hidrógeno es tóxico para la célula; debido a lo anterior, la catalasa es la encargada en convertirlo en agua o usarlo para oxidar otros compuestos orgánicos.

Los peroxisomas se forman a partir de otros, por crecimiento y fisión, del mismo modo que las mitocondrias. Ahora se sabe que el retículo endoplásmico es una fuente de membrana para el crecimiento de los peroxisomas que se crearon por fisión y para la formación *de novo* de estos organelos. Las proteínas de los peroxisomas se sintetizan en los ribosomas libres y contienen una secuencia señal en su extremo C-terminal, la cual dirige las proteínas hacia el interior del organelo por medio de un receptor. Tanto el aumento como la disminución en la cantidad de estos organelos, depende de las necesidades celulares, en especial a la disminución en la cantidad de éstos por vías autofágicas se le conoce como **pexofagia**, y es específica para los peroxisomas. La autofagia se puede dar por la vía macropexofágica o micropexofágica.

La presencia de peroxisomas vacíos o "fantasmas" a los cuales no se importan las enzimas oxidativas desde el citoplasma al peroxisoma, produce una rara anomalía hereditaria reconocible por diversas alteraciones neurológicas llamada síndrome de Zellweger.

## Mitocondria

A mediados del siglo XIX, Rudolph von Kölliker describió a la mitocondria como un compartimiento citoplásmico granular con su propia membrana en células musculares las cuales las identificó como **sarcosomas**. A finales del mismo siglo, Benda las llama mitocondrias que significa "hilo con cuentas", que era la imagen que se observaba con los microscopios con que se contaba hace 150 años. En el decenio de 1950-1959, Pallade y Sjöstrand, con la aplica-




■ **Figura 4-11. Lisosomas, peroxisomas y proteosomas.** El esquema muestra las características generales de estos organelos, los cuales son los sistemas de digestión de las células.

ción de la microscopía electrónica la pueden describir con detalle e identifican que es un solo organelo. Ahora se sabe que la morfología de la mitocondria es dinámica y varía continuamente por un **proceso de fisión y fusión** al que se identifica ahora como **dinámica mitocondrial** de la que se hará mención más adelante.

La hipótesis más aceptada para el origen de este organelo es que proviene de un proceso **endosimbiótico** entre una bacteria anaerobia y una célula protoeucariótica. La base para sustentar esta hipótesis es la doble membrana y la semejanza entre el DNA mitocondrial y la manera en que estas bacterias sintetizan sus proteínas.

La mitocondria de los mamíferos tiene **su propio DNA circular** que codifica para 22 RNA de transferencia (tRNA) mitocondriales, dos rRNA y 13 proteínas que forman parte de los complejos proteicos (I, II, IV y V) para la fosforilación oxidativa.

Las mitocondrias se originan de otras mitocondrias por división y síntesis e importación de proteína y lípidos del citoplasma. Cada mitocondria tiene varias copias de su DNA, el cual se hereda de la madre, y este DNA se replica varias veces en cada ciclo celular, lo que también da lugar a una mayor posibilidad de errores en la replicación.

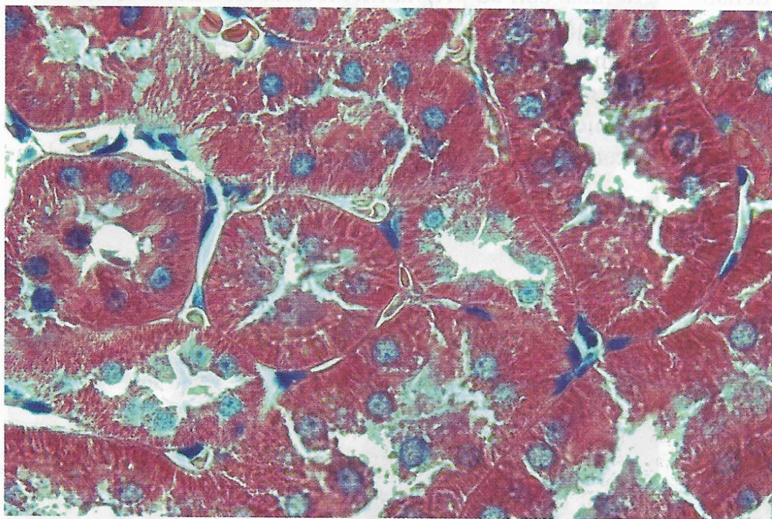
En ellas se degradan moléculas orgánicas, liberando la energía química contenida en sus enlaces. En este proceso, la energía liberada se almacena en moléculas de ATP para luego utilizarse en otros procesos celulares.

Los requerimientos energéticos de la célula determinan la cantidad de mitocondrias que requiere; por ejemplo, una célula hepática tiene alrededor de 2 500 mitocondrias (25% de su volumen), mientras que un miocardiocito tiene muchas más y de mayor tamaño. Las mitocondrias se agrupan a menudo en áreas celulares de alto requerimiento energético. Mediante microscopía de luz, algunas tinciones especiales como la de Cains o Bensley evidencian la presencia de estos organelos, los cuales se aprecian de color magenta (figura 4-12, *A*). Estos organelos son polimórficos, desde casi esferas hasta cilindros, que en promedio miden 3 µm de largo con un diámetro de 0.5 µm (figura 4-12, *B*). Poseen dos membranas, una externa y otra interna, que dan lugar a dos compartimientos: el espacio intermembranoso y la matriz mitocondrial.

*a)* **Membrana externa.** Es permeable a los solutos presentes en el citosol, ya que se encuentran en ella proteínas transmembranales llamadas **porinas**, las cuales forman canales acuosos por los que pasan libremente iones y moléculas de hasta 5 kDa.

*b)* **Espacio intermembranal.** Dada la presencia de porinas en la membrana mitocondrial externa, su contenido de solutos es similar al del citosol. En este espacio hay una serie de enzimas que utilizan el ATP generado en la membrana interna. Entre estas enzimas están la creatina cinasa, la adenilato ciclasa y el citocromo C.

*c)* **Membrana interna.** Está plegada, forma las crestas que "miran" hacia la matriz, mismas que delimitan microdominios para algunos iones, nutrientes, trifosfato de adenosina (ATP), difosfato de adenosina (ADP) y pequeñas proteínas solubles. Presenta un fosfolípido doble (difosfatidilglicerol o cardiolipina), que impide el paso de solutos en cualquier dirección. El paso de moléculas se realiza por medio de proteínas transportadoras. Ancladas a la membrana interna se encuentran las moléculas involucradas en la cade-



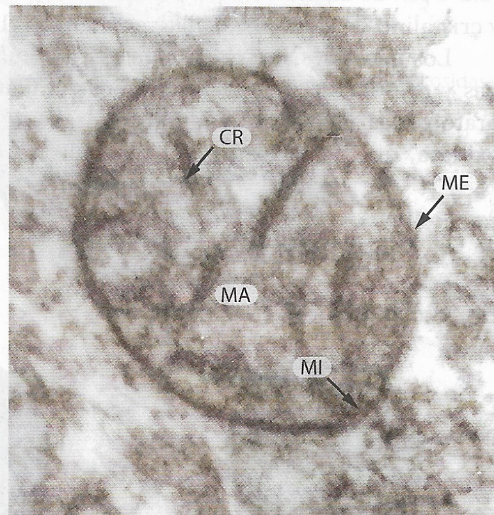




**Figura 4-12. Mitocondria.** A) Se muestra una imagen de riñón con la tinción de Bensley. Las células de los túbulos proximales presentan gran cantidad de mitocondrias, que con esta tinción se exhiben como un puntilleo en color magenta. B) La electronmicrografía de la mitocondria muestra a detalle su ultraestructura, las crestas mitocondriales (CR), la membrana mitocondrial externa (ME), la membrana mitocondrial interna (MI) y la matriz mitocondrial (MA).

na de transporte de electrones y el complejo proteico ATP sintetasa, actualmente se identifica a la relación crestas/superficie mitocondrial como una medida de la capacidad de la mitocondria para sintetizar ATP.

*d*) **Matriz mitocondrial.** Aquí están varias copias de DNA circular, mRNA, rRNA (que forma auténticos ribosomas), tRNA y otras moléculas necesarias para la fosforilación oxidativa. Sus productos principales son $CO_2$ y NADH reducido. También están las enzimas que participan en la β-oxidación. Se ubican en esta zona los gránulos matriciales que almacenan $Ca^{2+}$, así como otros cationes divalentes y trivalentes (figura 4-13).

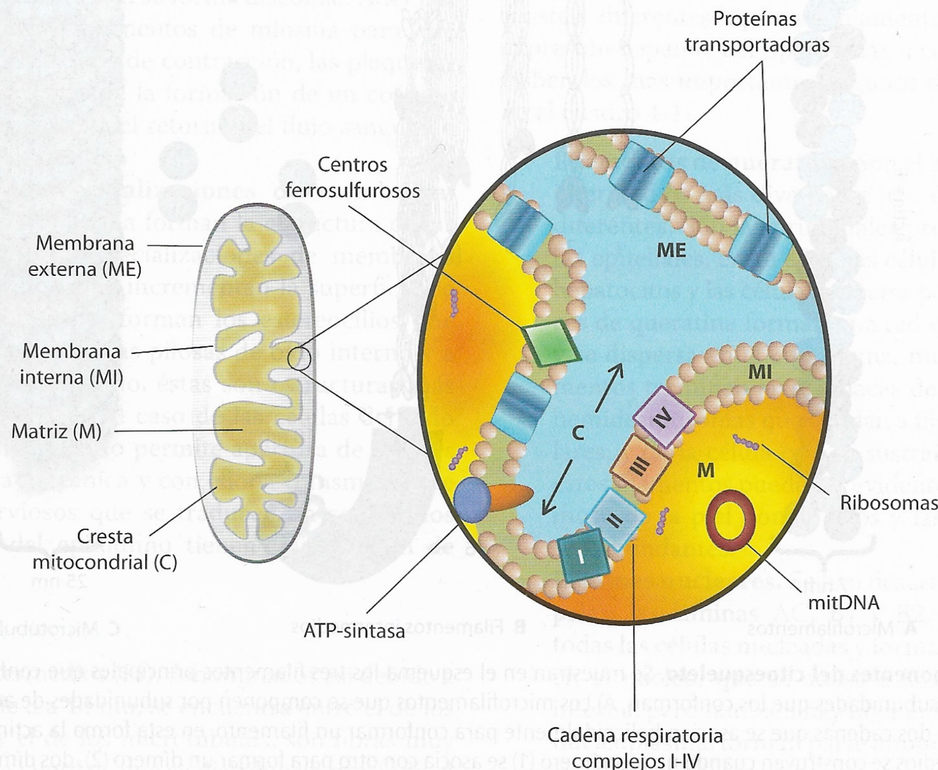
Los sitios de contacto entre la membrana externa y la interna, es donde se ubican las estructuras que permiten el tránsito de ciertas moléculas entre las dos membranas, como la creatina cinasa mitocondrial, la nucleasa translocadora de nucleótidos (ANT), los canales aniónicos dependientes de voltaje y porina (VDAC) por mencionar algunas. Se ha propuesto que en estos sitios de contacto es donde se da la fusión y la fisión mitocondrial.

Ahora se sabe que la mitocondria recorre grandes distancias utilizando el sistema de microtúbulos y que cada dos minutos —dependiendo del tipo celular— ocurre la fisión o la fusión en un orden cuidadosamente balanceado. Un aumento en la fusión da lugar a mitocondrias muy grandes e interconectadas, en tanto que un aumento en la fisión lleva a formar mitocondrias minúsculas y fragmentadas. La fusión y la fisión requieren de un gran gasto de GTP. La energía que se libera por la hidrólisis de esta molécula es empleada para que durante la fusión se mezclen las matrices de las mitocondrias. La fusión de mitocondrias facilita la transmisión de señales mediadas por $Ca^{2+}$. La fisión mitocondrial facilita el transporte de estos organitos con mayor facilidad a los sitios con una mayor demanda energética. La fusión y la fisión están reguladas por isoformas de una GTPasa de 85 kDa (mitofusina 1 y 2); éstas se ubican en la membrana externa de la mitocondria.

# Organelos no membranosos

## Citoesqueleto

El citoesqueleto es una red dinámica y muy compleja de filamentos proteicos que en conjunto regulan una gran diversidad de funciones dentro de la célula como: *a*) el mantenimiento de la arquitectura general de la célula, así como los cambios de forma durante su diferenciación; *b*) el desplazamiento sobre un sustrato (p. ej., el desplazamiento de granulocitos y linfocitos sobre y a través del endotelio en un evento inflamatorio); *c*) el transporte de proteínas y organelos al interior de la célula; *d*) el movi-




■ **Figura 4-13. Esquema de la mitocondria.** Se ilustra la estructura general de la mitocondria, así como los componentes funcionales principales y su distribución en las membranas mitocondriales y la matriz.

miento de cromosomas durante la división celular y la citocinesis; *e*) la unión entre las células, y *f*) la participación de las células en diferentes vías de señalización.

Dicha red proteica está formada principalmente por tres tipos de filamentos que se clasifican de acuerdo con su tamaño y composición en: 1) microfilamentos, 2) filamentos intermedios y 3) microtúbulos. Además, está constituida por cientos de proteínas que se asocian con estos filamentos y permiten sus funciones.

## Microfilamentos

Los microfilamentos están formados por subunidades globulares de actina que en presencia de ATP se polimerizan para formar dos hebras de filamentos que se ensamblan en forma helicoidal y forman filamentos parecidos a una cuerda de 6 a 7 nm de diámetro. A la actina que se encuentra en subunidades globulares en el citoplasma se le llama **actina G** y a la que ha formado filamentos se le conoce como **actina F.** Los filamentos de actina al igual que los microtúbulos son estructuras polarizadas, es decir, que tienen un **extremo positivo** en donde se adicionan rápidamente subunidades y, por consiguiente, es un extremo donde los filamentos crecen, en los microfilamentos este extremo también se llama barbado, el otro extremo es de crecimiento lento y, por consiguiente, es más estable, a éste se le llama *menos* o puntiagudo en los microfilamentos. Los filamentos de actina al igual que los microtúbulos son muy dinámicos, se polimerizan y despolimerizan de manera continua, este proceso en el caso de los microfilamentos depende de ATP, de $Mg^{+}$, $K^{+}$, de la concentración de actina G en el citoplasma y de la actividad de proteínas que modulan la polimerización de la actina como la timosina que se une a la actina G e impide su polimerización, las proteínas bloqueadoras de los extremos que regulan la longitud de los filamentos, la profilina que se une a la actina G y favorece la polimerización, o la cofilina y la gelsolina que promueven la fragmentación de los filamentos y con ello su despolimerización (figura 4-14, *A*).

Los filamentos de actina llevan a cabo diversas funciones en las células, por ejemplo:

- **Contracción muscular.** Los microfilamentos se asocian con filamentos gruesos formados por miosina, en conjunto la actividad de estos filamentos y algunas otras proteínas accesorias permiten el acortamiento

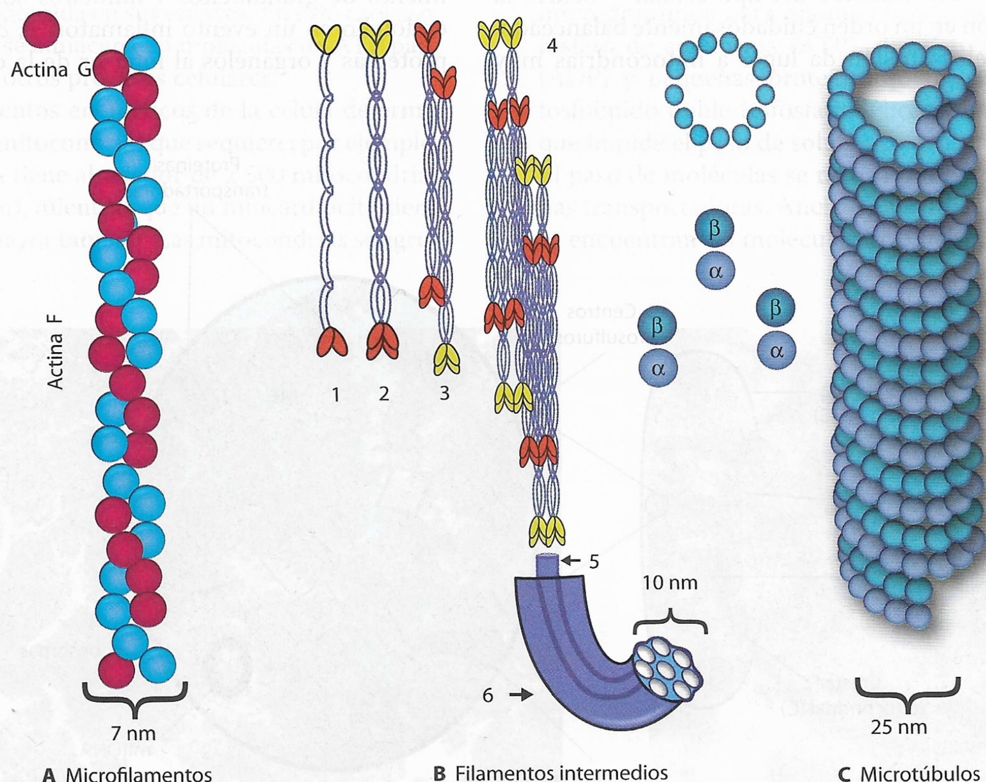



**Figura 4-14. Componentes del citoesqueleto.** Se muestran en el esquema los tres filamentos principales que conforman el citoesqueleto, su diámetro y las subunidades que los conforman. A) Los microfilamentos que se componen por subunidades de actina G, las cuales se polimerizan formando dos cadenas que se asocian helicoidalmente para conformar un filamento, en esta forma la actina se denomina F. B) Los filamentos intermedios se construyen cuando un monómero (1) se asocia con otro para formar un dímero (2), dos dímeros se asocian para formar un tetrámero en el cual los extremos carboxilo y amino apuntan en sentido contrario. El tetrámero es la subunidad básica de los filamentos. Varios tetrámeros se asocian para formar un protofilamento, ocho de ellos conforman el filamento intermedio. C) Los microtúbulos, formados por heterodímeros de α y β tubulinas que forman protofilamentos, 13 de ellos conforman un microtúbulo.

de las sarcómeras y como resultado la contracción muscular.

- **Locomoción celular.** Los microfilamentos forman una malla debajo de la membrana celular que da estructura a la membrana plasmática y permite los cambios de forma durante la diferenciación celular.
- **Anclaje y movimiento de proteínas integrales de membrana.** Los microfilamentos se distribuyen por todo el citoplasma y forman una red debajo de la membrana plasmática a la cual se anclan proteínas integrales de membrana, como las que conforman los complejos de unión, de manera que estas proteínas permanecen en los dominios lateral, apical y basal, lo cual favorece el establecimiento de las uniones célula-célula y célula-membrana basal.
- **Cambios morfológicos celulares.** Los microfilamentos forman una malla debajo de la membrana celular que le brinda estructura y permite los cambios de forma durante la diferenciación celular y otros como el crecimiento axónico.
- **Fagocitosis y el tráfico de vesículas.** Estos filamentos también ayudan a deformar la membrana plasmática para dar estructura a los seudópodos, que en fagocitos como los macrófagos envuelven el material a fagocitar (p. ej., microorganismos opsonizados, restos de células muertas, etc.).
- **La activación de plaquetas.** Los filamentos de actina brindan estructura a las plaquetas y junto con los microtúbulos mantienen su forma discoidal. Además, colaboran con los filamentos de miosina para que mediante movimientos de contracción, las plaquetas se retraigan después de la formación de un coágulo definitivo y se permita el retorno del flujo sanguíneo normal a través del vaso.
- **Formación de especializaciones de membrana.** Los filamentos de actina forman la estructura de las microvellosidades, especializaciones de membrana de los enterocitos, que incrementan la superficie de absorción. Asimismo, forman los estereocilios que caracterizan a las células pilosas de oído interno y a las células del epidídimo, éstas son estructuras más largas y rígidas y, en el caso de las células del oído interno, su movimiento permite apertura de canales de compuerta mecánica y con ello la transmisión de impulsos nerviosos que se traducen en sonido, los estereocilios del epidídimo tienen una función de absorción.

## Filamentos intermedios

Los filamentos intermedios (FI), denominados así debido a que su diámetro de 8 a 10 nm, se encuentra entre el de los microfilamentos y el de los microtúbulos, son fibras muy fuertes parecidas a cuerdas, que se distribuyen por todo el citoplasma celular. Brindan estructura a las células, además de proporcionar fuerza y resistencia a las células que se encuentran sometidas a estrés mecánico y a presiones fuertes, como las células musculares, las neuronas y las células epiteliales que recubren las cavidades del cuerpo.

Los filamentos intermedios son poco sensibles a las drogas y más difíciles de disolver a diferencia de los microfilamentos y microtúbulos.

### Composición y ensamblaje de los filamentos intermedios

La composición de los filamentos intermedios es diversa y su presencia depende del tipo celular, entre las proteínas que forman parte de estos filamentos se encuentran la vimentina, desmina, tonofilamentos, láminas nucleares, entre otras. A diferencia de los microfilamentos y los microtúbulos, los filamentos intermedios no presentan polaridad, como tampoco son tan dinámicos. Tales filamentos están formados por una unidad básica que es un tetrámero, formado por dos dímeros alineados lado a lado en forma intercalada, con sus extremos amino (N) y carboxilo (C) apuntando en sentido contrario. Como los dímeros apuntan en sentido contrario el filamento carece de polaridad. Los filamentos intermedios se forman entonces por la asociación de tetrámeros que se unen lado a lado o extremo a extremo. La fosforilación de estos filamentos es la señal para su polimerización y despolimerización (figura 4-14, *B*).

### Tipos y funciones de los filamentos intermedios

Existen diferentes tipos de filamentos intermedios, su expresión depende del tipo celular, a continuación se describen los más importantes, algunos de ellos se resumen en el cuadro 4-1.

- **Filamentos de queratina.** Son el grupo de filamentos intermedios más diverso, se han descrito 50 isotipos diferentes. Son las principales proteínas de las células epiteliales, entre ellas, las células epidérmicas, los hepatocitos y las células acinares pancreáticas. Los haces de queratina forman una red que rodea al núcleo y se dispersa en el citoplasma, muchos de estos filamentos terminan en las placas de los desmosomas y hemidesmosomas que ayudan a fijar las uniones celulares, y de la célula con su sustrato. La presencia de estos filamentos puede ser evidente en el estrato escamoso de la piel donde éstos y las uniones celulares son abundantes.
- **Láminas nucleares.** Se han descrito tres tipos principales: las láminas AC, B1 y B2. Se encuentran en todas las células nucleadas y forman una malla fibrosa en el núcleo, que se adosa a la membrana nuclear interna, pero también hay filamentos de láminas en el nucleoplasma, forman parte importante del nucleoesqueleto y llevan a cabo funciones vitales para la célula, por ejemplo, brindan estructura al núcleo y permiten que resista fuerzas de tensión y presión sin romperse,

anclan proteínas de la membrana nuclear, participan en la transducción de señales, ayudan a formar la heterocromatina al anclar a la cromatina a la membrana nuclear interna y participan en la expresión génica ya que al desasociarse de la cromatina ésta se convierte en eucromatina y, en su forma laxa, se favorece la expresión de los genes. Mutaciones en la lámina AC producen diferentes patologías que en conjunto se han llamado **laminopatías**; se han descrito numerosas laminopatías, entre las cuales se incluyen distrofias musculares, lipodistrofias, dermopatías, progerias como la de Hutchinson-Gilford, cáncer, entre muchas otras.

- **Neurofilamentos.** El citoplasma de las neuronas contiene filamentos intermedios que en estas células se les llama **neurofilamentos**, los cuales se distribuyen en paralelo con el axón. Los neurofilamentos están formados por tres proteínas diferentes; la NF-L, NF-H y NF-M. La agregación de estas proteínas se observa en diferentes trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, los agregados proteicos bloquean el transporte axónico, lo cual ocasiona la muerte neuronal.
- **Otros filamentos intermedios.** La **vimentina** es un filamento intermedio presente en las células mesenquimatosas. Por otro lado, la **desmina** es característica de las células musculares, la **proteína ácida fibrilar glial** (GFAP, del inglés *glial fibrillary acidic protein*), se expresa en los astrocitos y otras células de la neuroglia.

Existen diversas enfermedades asociadas con los filamentos intermedios como ya se ha mencionado. Otras patologías incluyen a la **epidermólisis ampollar simple**, la cual es resultado de mutaciones en los genes de las queratinas 5 y 14. Esta enfermedad se caracteriza por ampollas cutáneas tras un traumatismo menor. Algunas alteraciones en las queratinas también producen hiperqueratosis epidermolítica y queratodermia epidermolítica palmoplantar.

## Microtúbulos

Los microtúbulos son tubos huecos y rígidos de 25 nm de diámetro, constituidos por heterodímeros de subunidades α y β-tubulina. Estos heterodímeros se asocian para formar cada uno de los 13 protofilamentos que constituyen a un microtúbulo. Los microtúbulos se forman y crecen a partir de un centro organizador de microtúbulos (MTOC, del inglés *microtubule-organizing center*), el centrosoma, un organelo no membranoso que será descrito más adelante. En el centrosoma otra isoforma de tubulina, la γ tubulina constituye un complejo llamado complejo anular de γ tubulina (γ-TuRC, del inglés *gamma tubulin ring complex*), que actúa como molde a partir del cual se forman estos protofilamentos (figura 4-14, *C*).

Los microtúbulos son estructuras muy dinámicas, se acortan y crecen con gran rapidez respondiendo a las demandas de la célula. Al igual que los microfilamentos, los microtúbulos tienen polaridad, es decir, un extremo negativo, de crecimiento lento y que se asocia al centrosoma, y un extremo positivo, de crecimiento rápido y que se dirige hacia el citosol. La dinámica de polimerización y despolimerización de los microtúbulos, llamada **inestabilidad dinámica** depende de GTP y $Mg^{2+}$, esta molécula se asocia con la β-tubulina, y cuando se encuentra en esta forma se favorece el crecimiento del microtúbulo, sin embargo, cuando el GTP se hidroliza produce un cambio de conformación en el heterodímero que evita que exista un adecuado ensamble entre ellos, como no se acoplan de forma correcta, el microtúbulo se desestructura y se despolimeriza, como resultado el microtúbulo se acorta.

Diversas proteínas participan también en la dinámica de los microtúbulos, estas proteínas se llaman proteínas asociadas a los microtúbulos (MAP, del inglés *microtubule-associated proteins*). Estas proteínas tienen un sitio de unión a los microtúbulos, algunas MAP se asocian con los microtúbulos formando un puente entre ellos, manteniéndolos alineados, otras incrementan la estabilidad de los microtúbulos y promueven su ensamble. Algunas MAP

**Cuadro 4-1** Tipos de filamentos intermedios y su distribución en las células

| Tipo de filamento | Proteína que forma | Distribución en la célula | Tipo celular que lo presenta |
|---|---|---|---|
| I y II | Citoqueratinas ácidas y básicas | Citoplasma | Células epiteliales |
| III | Vimentina | Citoplasma | Células de origen mesenquimático |
| III | Desmina | Citoplasma | Células musculares |
| III | GFAP | Citoplasma | Células neurogliales |
| IV | Neurofilamentos L, M y H | Citoplasma | Neuronas |
| IV | Nestina | Citoplasma | Heterogéneas |
| V | Láminas nucleares<br>Tipo: A/C | Núcleo: envoltura nuclear y nucleoplasma | Células diferenciadas |
| | Tipos: B1 y B2 | | Todas las células nucleadas |

importantes funcionan como motores moleculares, éstas son la **dineína** y la **cinesina**, estas moléculas ayudan a transportar vesículas y organelos usando a los microtúbulos como rieles, se desplazan sobre ellos y transportan sus proteínas, vesículas u organelos a diferentes destinos, la dineína hacia el extremo negativo de los microtúbulos y la cinesina al extremo positivo.

Los microtúbulos además del esqueleto celular que forman durante la interfase, son parte de muchas estructuras como el huso mitótico, los axonemas y los cuerpos basales de los cilios y flagelos. Sus funciones son diversas y se describen a continuación:

- Mantienen la forma de las células y permiten los cambios morfológicos durante la diferenciación.
- Mantienen la organización interna de las células.
- Brindan a las células soporte mecánico.
- Participan en la transducción de señales.
- Participan en el transporte intracelular de vesículas y organelos mediante proteínas motoras.
- Mantienen la estructura y el movimiento de cilios y flagelos.
- Son la estructura de los centriolos.
- Forman el huso mitótico y permiten el movimiento de los cromosomas durante la división celular.

Debido a esta última característica, los microtúbulos se consideran desde hace muchos años un blanco efectivo de antineoplásicos, como los derivados del taxol, de los alcaloides de la Vinca y la colchicina, que tienen sitios específicos de unión a las tubulinas que conforman los microtúbulos y los desestabilizan. Las alteraciones producidas en el huso mitótico, producen un bloqueo en la metafase ya que el punto de control de esta fase de la mitosis censa el daño, y la célula muere por apoptosis.

Los diversos filamentos del citoesqueleto no pueden ser observados por microscopía de luz pero pueden identificarse fácilmente mediante microscopía electrónica de transmisión y evidenciarse empleando técnicas de inmunodetección.

## Centrosoma

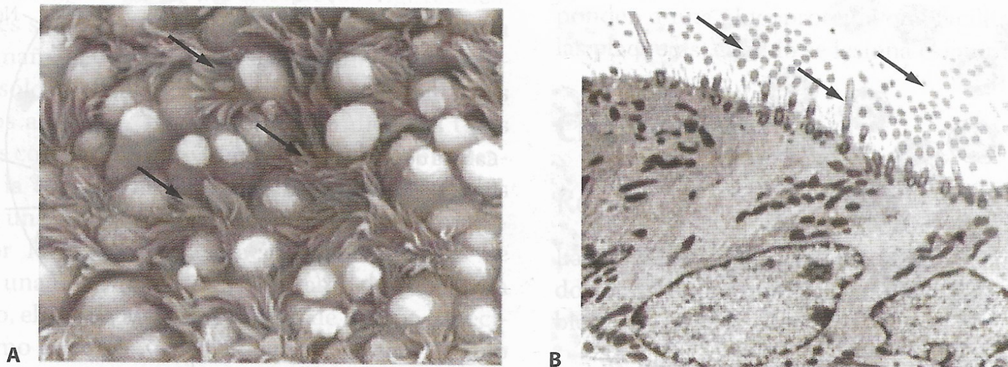
Es un organelo no membranoso formado por un par de centriolos y la matriz pericentriolar (PCM, del inglés *pericentriolar matrix*). Se encuentra cerca del núcleo en una célula interfásica y formando los polos del huso en una célula en mitosis. Dado que el centro organizador de los microtúbulos (MTOC, del inglés *microtubule organizator center*) se encuentra inmerso en la PCM de este organelo, el centrosoma determina el origen de crecimiento de los microtúbulos y participa en las funciones que éstos llevan a cabo. Las células en interfase presentan un centrosoma, sin embargo, al entrar en la fase M este organelo se duplica y divide para formar los polos de huso mitótico. Alteraciones en la división de este organelo producen aneuploidias en las células en división, lo cual se asocia al desarrollo de procesos neoplásicos. El centrosoma no puede ser observado mediante microscopía óptica, sin embargo, puede evidenciarse mediante inmunofluorescencia si se emplean marcadores específicos como anticuerpos antigammatubulina, en tal caso, en una célula en mitosis se observarán claramente dos focos a partir de los cuales crecen los microtúbulos que forman el huso mitótico.

## Especializaciones de la superficie celular

El citoesqueleto forma diferentes especializaciones de membrana que son células específicas y ayudan a realizar algunas de las funciones de ciertas células.

### Cilios

Son estructuras filiformes movibles de 7 a 10 μm de longitud que se encuentran en la superficie apical de las células en algunos epitelios como el respiratorio y el del oviducto, donde mediante oscilaciones rítmicas ayudan a mantener




■ **Figura 4-15. Estructura de los cilios.** Fotomicrografía electrónica de epitelio respiratorio. Se observa en A una imagen de microscopía electrónica de barrido, la estructura de los cilios que conforman a las células del epitelio respiratorio indicados con flechas. En B la misma imagen que muestra ahora la ultraestructura de los cilios indicados con flechas, que al hacer un corte transversal se observa el axonema que conforma estas estructuras.

la superficie del epitelio respiratorio limpia de moco y otras sustancias, y en el caso del oviducto a transportar los embriones hacia el útero (figura 4-15, *A* y *B*). Los cilios están formados por una estructura central llamada axonema, conformada por microtúbulos dispuestos en una organización 9 + 2, es decir un par de microtúbulos ubicados en la porción central, rodeados de manera uniforme por nueve pares de microtúbulos periféricos de los cuales uno es incompleto, esta estructura se ancla a las células por un cuerpo basal. El movimiento de los cilios se basa en la acción conjunta de microtúbulos y una proteína motora denominada dineína-ATPasa que emplea la energía de la hidrólisis de ATP para impulsar el deslizamiento de los microtúbulos periféricos uno sobre otro, mientras se anclan al par de microtúbulos central para estabilizar el movimiento (figura 4-16). Alteraciones en los componentes de los cilios como en las tubulinas o en la dineína-ATPasa conllevan a la discinesia ciliar, la cual tiene consecuencias importantes en el tracto respiratorio como infecciones recurrentes.

### Flagelos

Se trata de apéndices filiformes alargados basados en microtúbulos que se encuentran presentes en los espermatozoides y permiten su movimiento. Su estructura básica es la misma que presentan los cilios, sin embargo, a diferencia de éstos, los flagelos presentan un movimiento ondulatorio.

### Microvellosidades

Son proyecciones citoplásmicas digitaliformes presentes en la superficie apical de las células; tales estructuras rígidas miden entre 0.6 a 0.8 μm de longitud. Están formadas por filamentos de actina enlazados en forma transversal por villina en la parte apical de la microvellosidad y por fimbrina a lo largo de los microfilamentos. A diferencia de los cilios y flagelos no son estructuras móviles, su función es aumentar la superficie de absorción o intercambio, debido a ello es factible encontrarlas en el intestino delgado y en los túbulos renales.

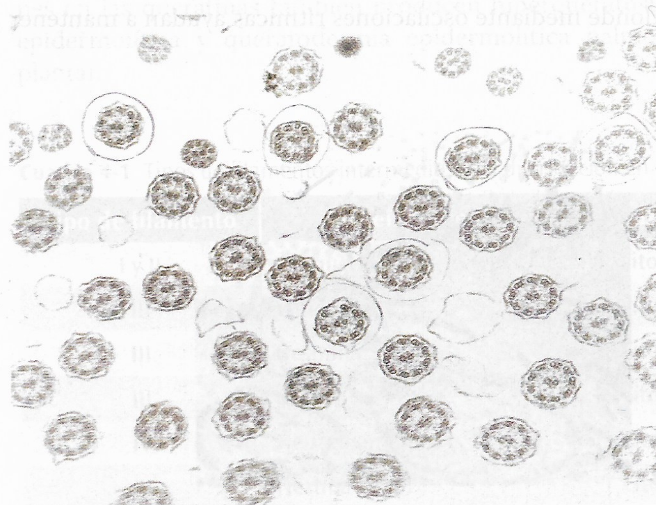
### Estereocilios

Al igual que las microvellosidades, los estereocilios son prolongaciones de la membrana plasmática formados por filamentos de actina, no son estructuras móviles. A diferencia de las microvellosidades, los estereocilios son estructuras más largas que se encuentran sólo en el epidídimo donde permiten incrementar la superficie de absorción y en las células piliformes sensoriales de la cóclea en el oído interno donde intervienen en la transmisión de señales, el desplazamiento de los estereocilios por estímulos mecánicos, genera impulsos nerviosos que se perciben como sonidos.

## Ribosomas

Son los organelos celulares más numerosos. No están rodeados por una membrana; están constituidos por dos subunidades, cada una de las cuales está formada por un complejo de RNA ribosómico y proteínas.

Los ribosomas sintetizan a las proteínas citosólicas, que se pueden clasificar en: *a*) proteínas destinadas a permanecer en el citoplasma (p. ej., enzimas glucolíticas o proteínas del citoesqueleto); *b*) proteínas periféricas de la superficie interna de la membrana plasmática (p. ej., espectrina o anquirina), y *c*) proteínas que se encuentran en otros organelos como en las mitocondrias o el núcleo.



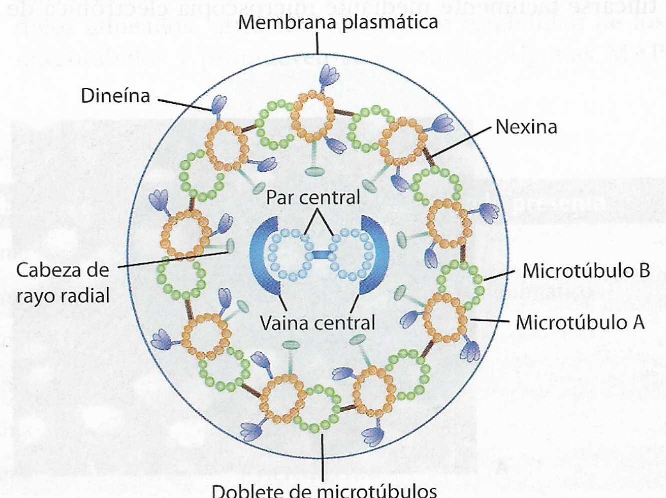




**Figura 4-16. Estructura del axonema.** Se observa la ultraestructura de los axonemas (A) y su conformación 9 + 2. En el esquema están representadas otras proteínas que conforman esta estructura (B).

En este último grupo, las proteínas se sintetizan en el citoplasma y luego se importan totalmente formadas al organelo apropiado.

Gracias a que están formados en buena parte por rRNA, presentan con tinción convencional (hematoxilina-eosina), una fuerte basofilia.

### Proteosomas

Los proteosomas son organelos compuestos de complejos con múltiples subunidades proteicas, que funcionan como unidades que degradan proteínas (proteasas) (figura 4-11). La célula mantiene un control sobre la proteólisis citoplasmática, debido a que es necesaria para bloquear una respuesta metabólica, como también para reemplazar a las proteínas dañadas o mal sintetizadas y para activar la reacción inmunitaria al segmentar proteínas antigénicas para la presentación a los linfocitos.

El proceso de proteólisis requiere del reconocimiento de la proteína que va a degradarse, este paso incluye la ubiquitinación, en la cual la proteína ubiquitina se une a un residuo de lisina. Una vez que es marcada la proteína pasa al proteosoma donde es degradada.

## Inclusiones citoplásmicas y pigmentos

Son componentes de las células que consisten en productos accesorios metabólicos, formas de depósito de nutrientes, cristales y pigmentos. Las inclusiones citoplásmicas pueden ser naturales cuando son producidas por la célula como resultado de la actividad metabólica, o bien artificiales cuando son adquiridas de manera exógena.

En las células las sustancias pueden acumularse a manera de reserva formando inclusiones como:

- **Glucógeno.** Es la forma de depósito de la glucosa en los animales. Al microscopio electrónico se observa en forma de racimos dispersos en el citoplasma principalmente en hepatocitos y en células musculares, donde éste es muy abundante (figura 4-17).
- **Lípidos.** Son la forma de depósito de los triglicéridos, los cuales se observan como gotitas en el citoplasma cuyo tamaño varía entre 1 hasta 100 μm. Esta inclusión no sólo se encuentra en las células especializadas como los adipocitos sino también en diversos tipos celulares como los hepatocitos. Los solventes empleados en la técnica histológica disuelven los lípidos dejando un espacio vacío en donde éstos se encontraban, por lo que en preparaciones histológicas se observa una imagen negativa de estas inclusiones. Sin embargo, el uso de algunas técnicas de tinción específicas como el Sudán negro, Sudán III, Sudán IV, rojo oleoso y el osmio (empleado en microscopía electrónica) permiten identificarlos con claridad.

Otro tipo de inclusiones son los pigmentos, los cuales son sustancias con color propio, entre ellos se encuentran:

- **Melanina.** Es el pigmento más común elaborado por los melanocitos de la piel y el pelo, las células de pigmento de la retina y las neuronas de la sustancia negra en el cerebro. Tiene una función de protección de los rayos UV en el caso de la piel y favorecen la visión en la retina (figura 4-17).
- **Hemoglobina.** Junto con la melanina es el pigmento más común, es una proteína que se encuentra en el citoplasma de los eritrocitos y se encarga del transporte del $O_2$. Cuando se metaboliza se transforma en otro pigmento llamado hemosiderina (figura 4-17).

Las inclusiones también pueden ser una forma de desecho, en este caso se encuentran:

- **Lipofuscina.** Es un pigmento amarillo pardo presente en células de vida prolongada como las neuronas del sistema nervioso central y las células del músculo cardiaco. Se cree que representan los remanentes no digeribles de la actividad lisosómica (figura 4-17).
- **Bilirrubina.** Es un producto de la degradación del grupo hemo. Cuando se deposita en los tejidos les proporciona un color amarillento que clínicamente se conoce como **ictericia**.

Algunas células presentan **cristales** que se presume que corresponden a formas cristalinas de algunas proteínas. La función de estas inclusiones se desconoce pero son muy características de algunas células testiculares como las de Sertoli que presentan cristales de Charcot-Bôttcher y las células de Leydig que exhiben en su citoplasma cristales de Reinke distinguibles mediante microscopía electrónica de transmisión.

El **eosinófilo** es otra célula que se identifica por sus cristales. Es característico ver en su citoplasma unos gránulos con un centro cristalino que se forma por la **proteína básica mayor**, la **catiónica** y la **neurotoxina derivada de los eosinófilos**. En el capítulo 6 se analizan las funciones de estos cristales con más detalle (figura 4-17).

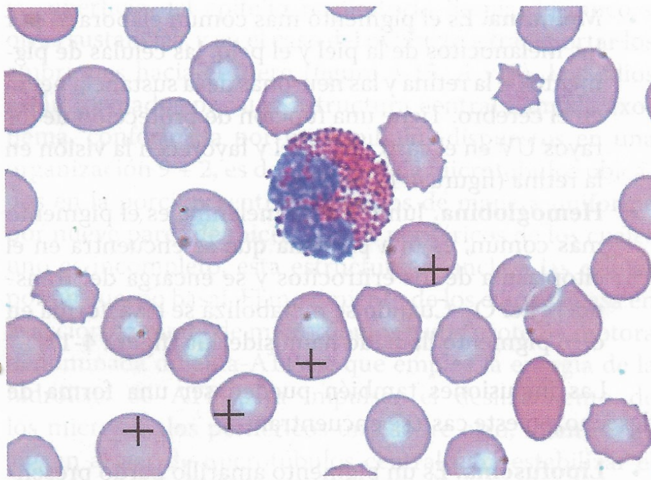
En las células **endoteliales** de las arterias se reporta la presencia de los cuerpos de **Weibel-Palade**, que corresponden a una glucoproteína que facilita la agregación de las plaquetas, cuando se lesiona el endotelio.

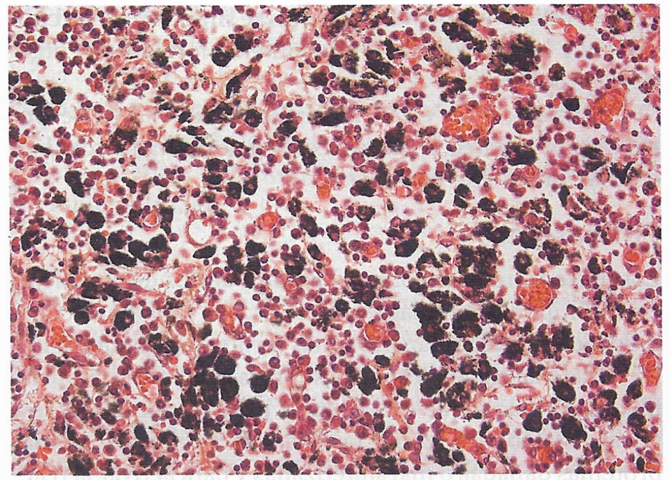
# Ciclo celular

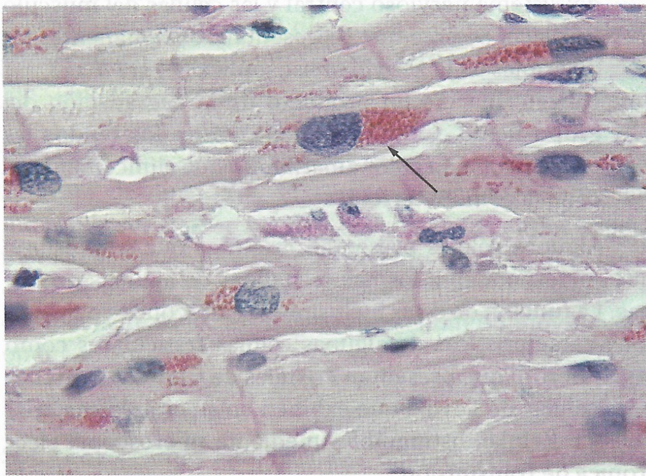
## Renovación celular

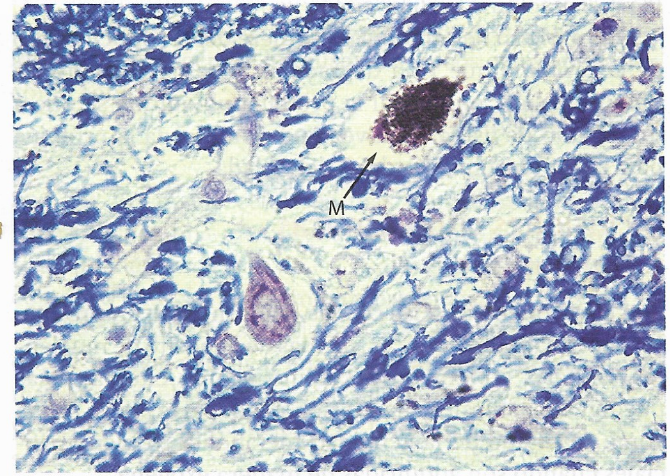
Las células de un organismo pueden clasificarse de acuerdo con su índice mitótico, en: estáticas, estables, o renovables.

- **Poblaciones celulares estáticas.** Se refiere a aquellas poblaciones celulares que salen del ciclo celular a la fase G0 y no se dividen más, como las neuronas del sistema nervioso central, los cardiomiocitos, o las células musculoesqueléticas. Sin embargo, aunque


A


C


B



D

**Figura 4-17. Inclusiones y pigmentos.** Se muestran mediante microscopía de luz diferentes ejemplos de células que presentan inclusiones y pigmentos. A) Eritrocitos con el pigmento hemoglobina que los muestra rojos se marcan con cruces. En esta imagen también se observa al centro un eosinófilo que contiene algunos cristales en sus gránulos rojos. B) Los miocardiocitos almacenan lipofuscina, un pigmento de desgaste que se observa en rojo y se marca con una flecha. C) Los macrófagos fagocitan una gran cantidad de tóxicos, entre ellos el carbón, sin embargo, éste no puede ser degradado y permanece en su citoplasma como se observa en esta imagen. D) Las neuronas de mesencéfalo que se caracterizan por la presencia de neuromelanina se marca con (M), la neurona que presenta gránulos en su soma de neuromelanina, abajo se muestra una neurona sin neuromelanina.

son poblaciones que no suelen dividirse, bajo ciertos estímulos algunas de estas células sí llegan a dividirse.

- **Poblaciones celulares estables.** Son aquellas poblaciones celulares que se dividen de manera esporádica y con cierta lentitud para mantener la estructura de los tejidos y órganos. Estas células se dividen ante una agresión, por ejemplo, las células endoteliales, los leiomiocitos y los fibroblastos conforman estas poblaciones.
- **Poblaciones celulares renovables.** Son células que se dividen regularmente, pueden generar dos células hijas que se diferencian o producen dos células hijas que permanecen como madres o precursoras. Las células hijas pueden dividirse una vez o más antes de alcanzar su estado maduro. Las células también pueden ser de renovación lenta o rápida. En esta última categoría se incluyen las células sanguíneas, las epiteliales, los fibroblastos dérmicos, etc. Las células de renovación lenta son, por ejemplo, las células musculares lisas de la mayor parte de los órganos, las células epiteliales del cristalino.

Las células tienen un ciclo de vida que incluye su nacimiento o formación, diferenciación, cumplimiento de sus funciones y finalmente mueren. El ciclo celular es una secuencia de acontecimientos autorregulados que controla el crecimiento y división de las células y su finalidad es producir dos células idénticas a la célula madre. El ciclo celular se compone de diferentes fases que se clasifican de acuerdo con las actividades de la célula en: 1) **interfase**

que incluye las fases: G1, S y G2, y 2) **mitosis** o fase M. La interfase es la fase más larga del ciclo celular e incluye todas las actividades metabólicas que realiza la célula para prepararse para dividirse como la formación de una gran cantidad de histonas, DNA polimerasas, tubulinas y otras proteínas que necesitará para la fase M. La fase M incluye: *a*) la división del material genético en las dos células hijas, y *b*) la citocinesis o división del citoplasma.

Dado que es necesario que se realicen todos los eventos que incluyen el ciclo celular de manera regulada y correcta para obtener células viables, a lo largo de este proceso existen diferentes puntos de control que revisan que los eventos importantes como la síntesis de DNA o el crecimiento de la célula se hayan llevado a cabo de manera correcta; si no es así, estos mecanismos despliegan una serie de señales que mandan a la célula a revisar el daño, si éste es reparable, la célula espera hasta que se haya resarcido el daño, si no lo es, la célula enciende los mecanismos de muerte celular por apoptosis. De tal forma que los puntos de control verifican y modulan la progresión de las células a través del ciclo celular en respuesta a las señales intracelulares o del medio en el que se encuentren.

## Interfase

### Fase G1

Es la primera fase del ciclo celular, durante ésta la célula aumenta su volumen, sintetiza RNA y con ello todas las proteínas necesarias para la síntesis de DNA, como histonas, DNA polimerasas, proteínas no histónicas, etc. Es una fase que transcurre entre una mitosis anterior y una fase de duplicación del DNA. Como la célula acaba de salir de una división celular necesita restaurar su volumen y lo hace en esta fase, sintetizando proteínas a todos sus componentes. Además se restablecen los nucleolos e inicia la fase de duplicación del centrosoma, un organelo que formará los polos del huso mitótico durante la mitosis.

Existen en esta fase dos **puntos de control**, el primero es muy importante ya que censa el potencial replicativo de una célula, revisa si la célula se encuentra lista para poder entrar en el ciclo, en este punto se examina que el volumen celular, los procesos fisiológicos que lleva a cabo la célula y su relación con la matriz extracelular sean adecuados. Por otro lado, el segundo punto de control o **punto de control de daño al DNA** censa, como su nombre lo indica, la integridad del DNA. Si existe algún daño en el material genético se elevan las concentraciones del guardián del genoma la proteína P53, el punto de control censa las concentraciones elevadas de esta proteína y se produce un paro en la entrada a la fase S, si el daño es irreparable la célula muere por apoptosis para no generar células dañadas. Sin embargo, no todas las células se dividen constantemente, aquellas que salen del ciclo celular para ya no dividirse más y diferenciarse de manera terminal como las neuronas y los cardiomiocitos se dice que entran en la fase **G0**.

### Fase S

La fase que sigue a la G1 es la S, en la cual se lleva a cabo la síntesis del DNA, de ahí su nombre, esta fase dura de 7 a 10 horas. Durante este periodo la célula duplica el material genético que durante la fase M se segregará entre las células hijas. Cada cromosoma se duplica y queda formado por dos cromátides hermanas idénticas que llevan la misma información genética. Al término de esta fase de duplicación del DNA la célula que tenía inicialmente 23 pares de cromosomas (2n), finaliza con 46 pares de cromosomas (4n) (23 para cada célula hija). El **punto de control de daño al DNA** en esta ocasión verifica que se haya llevado a cabo correctamente la duplicación del ácido desoxirribonucleico, lo cual es un punto crucial para continuar el ciclo.

### Fase G2

Durante esta fase la célula se prepara para dividirse, la cual continúa creciendo, se sintetizan RNA y proteínas importantes para la segregación del material genético como las tubulinas que conforman a los microtúbulos, proteínas motoras, etc. Además se reorganizan los organelos en el citoplasma y el centrosoma ha terminado también su división, por lo que ahora hay dos, cada uno forma uno de los dos polos del huso, el cual está listo para unirse a los cromosomas y dirigir su segregación. Esta fase tiene una duración de 3 a 4 horas y termina cuando empieza a condensarse el material genético en el núcleo, lo cual marca el inicio de la mitosis.

El paso de una fase a otra del ciclo celular es regulado mediante proteínas que se sintetizan y degradan de forma cíclica durante este proceso, llamadas ciclinas, estas proteínas son reguladas de manera específica por diversas cinasas. Estos complejos proteicos ciclina/cinasa pueden impulsar a que la célula entre en el ciclo y pase de una fase a otra, salga de éste o bien se detenga. Existen diversos complejos y cada uno regula la entrada o salida de fases específicas, por ejemplo:

- Ciclina D-Cinasa Cdc 4/6: regula la progresión de la fase G1.
- Ciclina E-Cinasa Cdc 2: permite la entrada a la fase S.
- Ciclina A-Cinasa Cdc 2: regula la progresión de la fase S.
- Ciclina A-Cinasa Cdc 1: permite el paso de la fase S a la fase G2 y la entrada a la fase M.
- Ciclina B-Cinasa Cdc 1: favorece la salida de la interfase y la entrada a la mitosis.

## Mitosis

La mitosis es el proceso por el cual se generan nuevas células a partir de una célula madre, fue descrita por primera vez en 1880 por el biólogo alemán W. Flemming quien acuñó el término **"mitosis"** que proviene de la palabra griega *mitos* que significa "hebra" y la empleó para

reflejar la forma en la cual se observan los cromosomas de las células justo antes de la división.

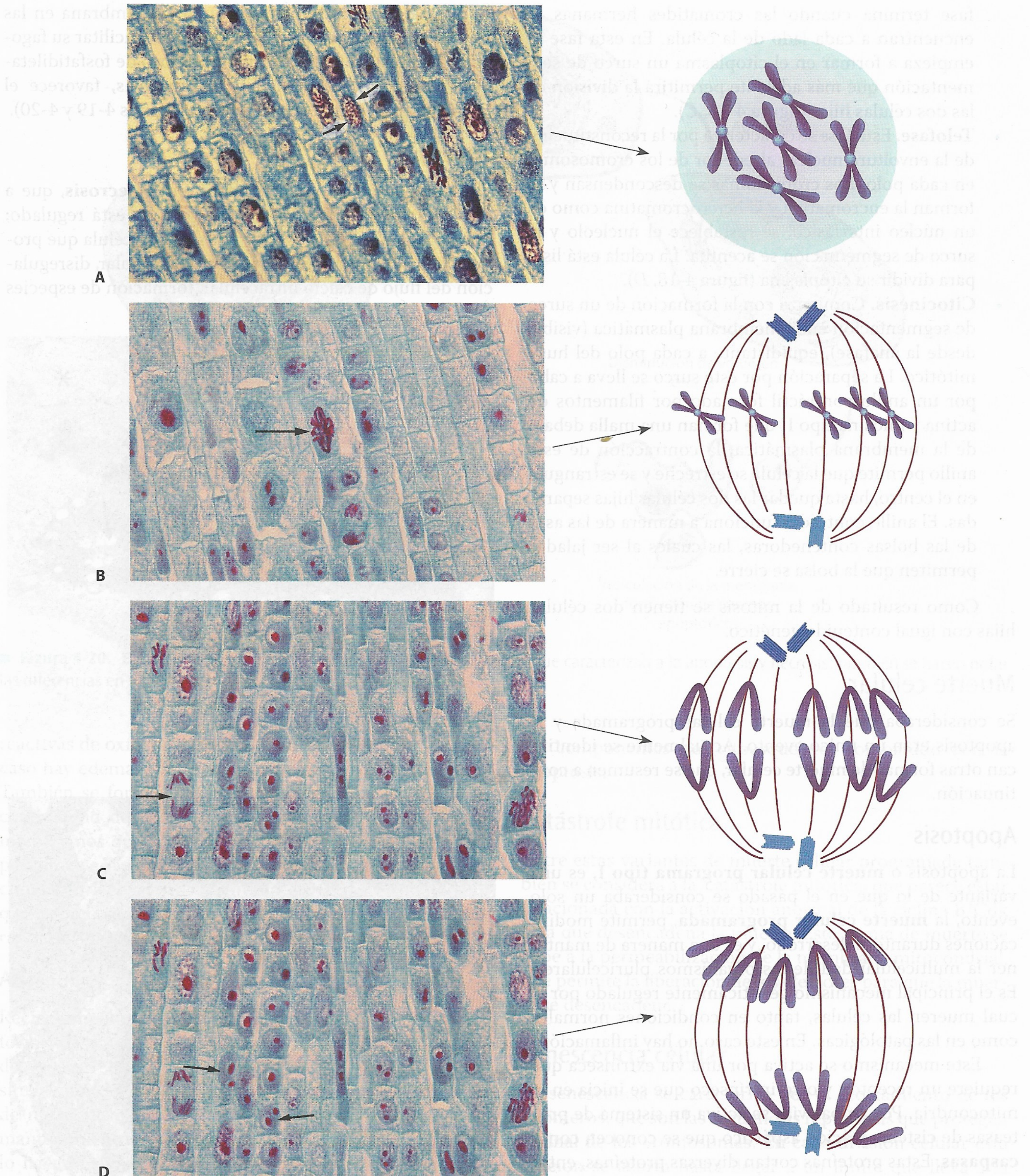
Mediante la mitosis se generan nuevas células, células idénticas a la célula madre que contienen el mismo contenido genético. La finalidad de este proceso es mantener la estructura de los tejidos, renovar las poblaciones celulares, reparar tejidos, etcétera.

La mitosis es la fase de división del material genético y dura aproximadamente una hora en las células de los mamíferos. Involucra dos fases: 1) la cariocinesis o la división del núcleo y con ello la segregación del DNA en las dos celulas hijas, y 2) la citocinesis o la división del citoplasma. Aunque estrictamente la mitosis sólo se refiere a la cariocinesis y la citocinesis es una fase que sigue a la mitosis, algunos autores la refieren dentro de la mitosis.

En esta fase hay dos puntos de control importantes, el **punto de control del huso mitótico** que impide la entrada prematura a la anafase, y el **punto de control de la segregación de los cromosomas** el cual impide que los cromosomas se dividan hasta que se encuentren alineados de manera correcta en la placa metafásica.

La mitosis como ya se mencionó sigue a la fase G2 de la interfase y se divide en cuatro fases que se caracterizan por actividades particulares de la célula: 1) profase, 2) metafase, 3) anafase y 4) telofase. Al término de la mitosis (división del DNA) continúa la **citocinesis** (división del citoplasma). Las fases de la mitosis y la citocinesis se describen a continuación y se observan en la figura 4-18.

- **Profase.** Esta fase inicia cuando los cromosomas se compactan y se hacen visibles al microscopio de luz. Conforme esto sucede se aprecia la estructura de los cromosomas mitóticos, los cuales se conforman por dos cromátides hermanas (que contienen la misma información genética) unidas al centro por un complejo proteico llamado centrómero. El centrómero se asocia al DNA satélite, el DNA de secuencias repetitivas no codificante que es similar en todos los cromosomas y que es un DNA estructural. Algunas de las proteínas que permiten esta compactación son las condensinas. Otras llamadas cohesinas permiten la unión de las cromátides hermanas en el cinetocoro y a lo largo de las cromátides (figura 4-18, *A*).
- **Prometafase.** Es una fase intermedia, entre la profase y la metafase, en la cual a la par que se forman los cromosomas mitóticos, se disuelven los nucleolos. Otro de los eventos que caracteriza a esta fase es la disolución de la envoltura nuclear, lo cual se favorece por la fosforilación de las láminas nucleares, las cuales estructuran al núcleo. Esta señal de fosforilación permite que las láminas nucleares se desensamblen y la envoltura nuclear se disuelva en diversas vesículas que permanecen en el citoplasma hasta la reestructuración de la envoltura nuclear, y más adelante en la telofase. Este evento deja a los cromosomas totalmente descubiertos, listos para hacer contacto con los microtúbulos del huso mitótico.
- **Metafase.** Los microtúbulos del huso mitótico que han hecho contacto con los cinetocoros a cada lado de los cromosomas empiezan a moverse de un lado al otro del huso mitótico acortándose y alargándose con rapidez buscando el plano medio de la célula o de la placa metafásica. El huso mitótico se conforma por dos polos del huso, uno a cada lado de la célula, que corresponden a los centrosomas que se dividieron durante la interfase, y a tres tipos de microtúbulos que se anclan a cada centrosoma o polo del huso: 1) los microtúbulos astrales, que son cortos y se forman alrededor del centrosoma para dar estabilidad al huso; 2) los microtúbulos polares, éstos se forman a la periferia del huso y permiten alargar el huso mitótico para empujar los polos del huso, y alejar a los cromosomas del plano medio y favorecer la separación, y 3) los microtúbulos cinetocóricos, que se asocian a cada lado de los cromosomas mediante su cinetocoro y jalan a los cromosomas hacia los polos opuestos del huso. Los movimientos de los cromosomas a través de los microtúbulos son posibles gracias a la dinámica de polimerización y de despolimerización de los microtúbulos y a la acción de proteínas motoras que dirigen el movimiento de los cromosomas y que estabilizan a los microtúbulos. La metafase concluye cuando los cromosomas han quedado alineados sobre la placa metafásica. En esta fase el punto de control de la metafase revisa que todos los cromosomas se encuentren alineados y unidos en cada cromátide a los microtúbulos del huso, de lo contrario, existe un paro en metafase, hasta que cada cromosoma se asocie con los microtúbulos del huso, si esto no sucede, la célula muere por apoptosis, de no ser así se generarían células aneuploides (con diferente número cromosómico, un cromosoma extra o uno menos) con capacidad de tornarse malignas (figura 4-18, *B*).
- **Anafase.** Durante la anafase los cromosomas se separan y cada cromátide hermana se dirige hacia uno de los polos. Las cohesinas que mantenían unidos a los cromosomas por el cinetocoro y a lo largo de sus brazos, se inactivan y las cromátides de cada cromosoma se separan, iniciando por los brazos hasta quedar sólo unidas por los cinetocoros, finalmente en este punto también se separan. El acortamiento de los microtúbulos cinetocóricos hacia los polos permite junto con proteínas motoras como la dineína que los cromosomas se acerquen hacia cada polo del huso, estos movimientos en conjunto con el crecimiento de los microtúbulos astrales y polares permiten la segregación total de los cromosomas. Es muy importante durante todo el proceso del movimiento de los cromosomas (prometafase-anafase) la participación de los motores moleculares como la dineína y la cinesina. La ana-




■ **Figura 4-18. Mitosis.** Las fases de las mitosis se resumen en esta figura. Se observan cortes de raíz de lirio con la tinción de Feulgen. El DNA se observa en magenta. A) Profase. Se observan los cromosomas como fibras rosadas en el núcleo, en el esquema la representación de los cromosomas. B) Metafase. Se observan los cromosomas alineados en la placa metafásica. C) Anafase, se observa la belleza de los cromosomas cerca de los polos del huso, si centra su atención observará las fibras del huso mitótico formadas por cientos de microtúbulos jalando a los cromosomas. (D) Telofase. Se muestran células con dos núcleos, se ha dividido el material genético y se ha formado la envoltura nuclear.

fase termina cuando las cromátides hermanas se encuentran a cada lado de la célula. En esta fase se empieza a formar en el citoplasma un surco de segmentación que más adelante permitirá la división de las dos células hijas (figura 4-18, *C*).

- **Telofase.** Esta fase se caracteriza por la reconstitución de la envoltura nuclear alrededor de los cromosomas en cada polo. Los cromosomas se descondensan y se forman la eucromatina y la heterocromatina como en un núcleo interfásico, se restablece el nucleolo y el surco de segmentación se acentúa. La célula está lista para dividir su citoplasma (figura 4-18, *D*).
- **Citocinesis.** Comienza con la formación de un surco de segmentación en la membrana plasmática (visible desde la anafase), equidistante a cada polo del huso mitótico. La separación por este surco se lleva a cabo por un anillo contráctil formado por filamentos de actina y miosina tipo II que forman una malla debajo de la membrana plasmática, la contracción de este anillo permite que la célula se estreche y se estrangule en el centro, hasta quedar las dos células hijas separadas. El anillo contráctil funciona a manera de las asas de las bolsas contenedoras, las cuales al ser jaladas permiten que la bolsa se cierre.

Como resultado de la mitosis se tienen dos células hijas con igual contenido genético.

## Muerte celular

Se consideraba que la muerte celular programada y la apoptosis eran un único evento. Actualmente se identifican otras formas de muerte celular, que se resumen a continuación.

### Apoptosis

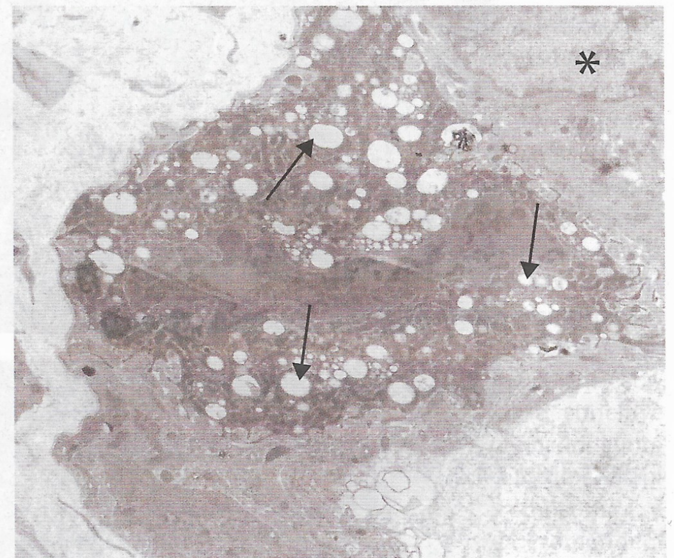
La apoptosis o **muerte celular programa tipo I**, es una variante de lo que en el pasado se consideraba un solo evento, la **muerte celular programada**, permite modificaciones durante el desarrollo, y es una manera de mantener la multicelularidad de los organismos pluricelulares. Es el principal mecanismo genéticamente regulado por el cual mueren las células, tanto en condiciones normales como en las patológicas. En este caso no hay inflamación.

Este mecanismo se activa por una vía extrínseca que requiere un receptor, y otro intrínseco que se inicia en la mitocondria. Por ambas vías se activa un sistema de proteasas de cisteína y ácido aspártico que se conocen como **caspasas**. Estas proteínas cortan diversas proteínas, entre ellas a las del citoesqueleto.

Lo que define a la apoptosis es que la célula se encoge, la cromatina se condensa, el núcleo se fragmenta y ocurren cambios en la membrana, como la exposición de residuos de **fosfatidilserina**, que le indican a las células macrofágicas, que la célula debe ser fagocitada. Además, otro cambio morfológico que ocurre en este fenómeno es la formación de burbujas (*blebs*) en la membrana en las que se empaqueta el material celular para facilitar su fagocitosis. El movimiento transmembranoso de fosfatidiletanolamina, principalmente en las burbujas, favorece el rearreglo de la actina en estas zonas (figuras 4-19 y 4-20).

### Necrosis

Otro fenómeno de muerte celular es la **necrosis**, que a diferencia de la apoptosis, es pasivo y no está regulado; por lo general, resulta de una agresión a la célula que produce una súbita falla en el metabolismo celular, disregulación del flujo de calcio intracelular, formación de especies



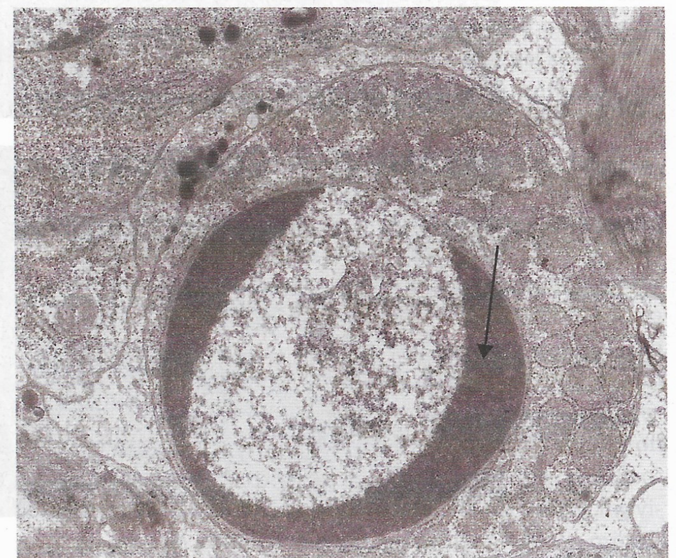
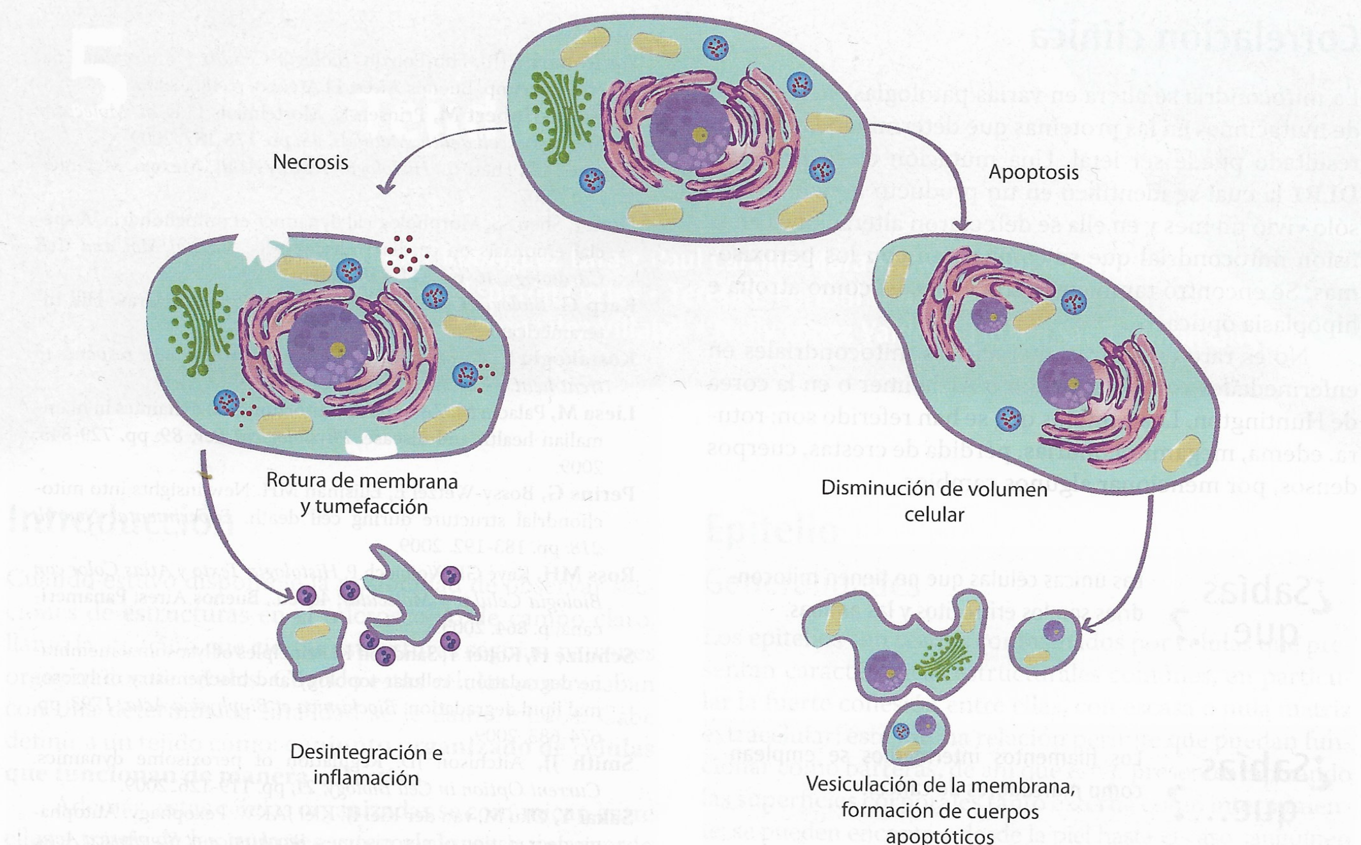




**Figura 4-19. Muerte celular.** A) En la micrografía se aprecian tres neuronas necróticas indicadas con flechas; con un asterisco (*) se marca la estructura de una neurona normal. B) Se muestra una célula apoptótica con la cromatina condensada (*flecha*).




■ **Figura 4-20. Esquema de la muerte celular.** Se resumen los eventos que caracterizan a la apoptosis y necrosis; también se hacen notar las diferencias en los procesos.

reactivas de oxígeno y la activación de proteasas. En este caso hay edema y la formación de grumos de cromatina. También se forman burbujas, pero en ellas se pierde la continuidad de la membrana celular. La pérdida de los mecanismos que regulan el equilibrio iónico en la célula permite que la célula se hinche y se desintegre, liberando su contenido al entorno, incluyendo enzimas proteolíticas que favorecerán el inicio de un proceso inflamatorio (figuras 4-19 y 4-20).

## Autofagia

Recientemente se ha considerado a la autofagia como una forma de muerte celular programada, que controla la degradación de los componentes sobrantes de la célula en situaciones de adaptación a la disminución en la cantidad de nutrientes y para permitir las funciones mínimas de mantenimiento (*housekeeping*), y uno de esos mecanismos lo hace por vía de la ubiquitación, vía proteosoma, que incluye tanto a las moléculas de larga vida como aquellas de corta en la célula eucariota. La autofagia se encarga de eliminar y reciclar constituyentes del citoplasma, incluidos organelos completos. Esta vía puede ser mediada por "chaperonas" o la microautofagia y macroautofagia.

En esta variante de muerte celular, conocida también como **muerte celular programada tipo II**, se preserva a los componentes del citoesqueleto, comparado con la apoptosis.

## Catástrofe mitótica

Entre estas variantes de muerte celular programada también se considera a la catástrofe mitótica, que parece estar relacionada con la activación anormal de la ciclina B/Cdk 1, la que desencadena la muerte. Esta forma de muerte se debe a la permeabilización de la membrana mitocondrial, que permite la liberación de los efectores para que la muerte se desencadene.

## Senescencia celular

La senescencia se caracteriza por el acortamiento de los telómeros, que son las secuencias repetitivas que protegen el final de los cromosomas. En cada división celular esta sección se acorta hasta llegar a un límite que lleva a la célula al arresto del ciclo celular. Esta forma de muerte está regulada por los genes p53 y retinoblastoma (Rb). Hay datos que sugieren que esta forma de muerte es una manera de proteger a la célula de daño al DNA. Se ha visto en células tratadas con ciertos agentes que se utilizan para tratamiento del cáncer, y comparte ciertas características con la apoptosis.

## Correlación clínica

La mitocondria se altera en varias patologías, y en el caso de mutaciones en las proteínas que determinan la fisión el resultado puede ser letal. Una mutación en la **proteína DLP1** la cual se identificó en un producto femenino que sólo vivió un mes y en ella se detectaron alteraciones en la fisión mitocondrial que se compartían con los peroxisomas. Se encontró también microcefalia así como atrofia e hipoplasia óptica.

No es raro encontrar alteraciones mitocondriales en enfermedades como Parkinson o Alzheimer o en la corea de Huntington. Los cambios que se han referido son: rotura, edema, megamitocondrias, pérdida de crestas, cuerpos densos, por mencionar algunos cambios.

**¿Sabías que...?** Las únicas células que no tienen mitocondrias son los eritrocitos y las amibas.

**¿Sabías que...?** Los filamentos intermedios se emplean como marcadores de cáncer.

## Bibliografía


**Alberts B,** Jonhson A, Lewis J, *et al. Biología Molecular de la Célula.* 4a. ed., Barcelona: Omega, pp. 1462. 2004.

**Curtis H,** Barnes NS. *Biología.* 6a. ed., 2a. reimp. Buenos Aires: Panamericana, pp. 1491. 2001.

**De Robertis** (h), Hib-Ponzio. *Biología Celular y Molecular.* 15a. ed., 3a. reimp. Buenos Aires: El Ateneo, p. 486. 2005.

**De Saint-Hubert M,** Prinsen K, Mortelmans L, *et al. Molecular imaging of cell death. Methods, 48:* pp. 178-187. 2009.

**Gartner LP,** Hiatt JL. *Histología Texto y Atlas.* México. McGraw-Hill. 2007.

**Hom J,** Sheu SS. Morphological dynamics of mitochondria. A special emphasis on cardiac muscle cells. *Journal Mol and Cell Cardiology, 46:* pp. 811-820. 2009.

**Karp G.** *Biología Celular y Molecular.* México. McGraw-Hill Interamericana. pp. 746. 1996.

**Kostakoglu L.** *Variables involved in measuring cancer response to treatment. PET Clin, 3:* pp. 13-36. 2008.

**Liesa M,** Palacin M, Zorzano A. Mitochondrial dynamics in mammalian health and disease. *Physiological Rev, 89:* pp. 729-845. 2009.

**Perins G,** Bossy-Wetzel E, Ellisman MH. New insights into mitochondrial structure during cell death. *Experimental Neurol, 218:* pp. 183-192. 2009.

**Ross MH,** Kaye GI, Wojciech P. *Histología Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular.* 4a. ed., Buenos Aires: Panamericana, p. 864. 2005.

**Schulze H,** Kolter T, Sandhoff K. Principles of lysosomal membrane degradation, cellular topology and biochemistry of lysosomal lipid degradation. *Biochimica et Biophysica Acta, 1793:* pp. 674-683. 2009.

**Smith JJ,** Aitchison JD. Regulation of peroxisome dynamics. *Current Option in Cell Biology, 21,* pp. 119-126. 2009.

**Sakai Y,** Oku M, van der Klei IJ, Kiel JAKW. Pexophagy: Autophagic degradation of peroxisomes. *Biochimica et Biophysica Acta, 1763:* pp. 1767-1775. 2006.

**Ward TH,** Cummings J, Dean E, Greystoke A, Hou JM, Backen A, Ranson M, Dive C. Biomarkers of apoptosis. *Br J of Cancer, 99;* pp. 841-846. 2008.